

UNIVERSITAT DE BARCELONA
FACULTAT DE MEDICINA

ANÀLISI PROSPECTIVA DE LA TOXICITAT I
DE L'ÍNDEX TERAPÈUTIC EN EL
TRACTAMENT AMB IRRADIACIÓ EXTERNA
DEL CÀNCER DE PRÒSTATA. INFLUÈNCIA
DEL FACTOR EDAT.

Memòria presentada pel Llicenciat
FERRAN FERRER i GONZÀLEZ per
optar al grau de Doctor en Medicina,
dirigida pels Drs. FRANCESC CASAS
i DURAN i ALBERT BIETE i SOLÀ.

Barcelona , Maig de 2003

En Francesc Casas i Duran, Doctor en Medicina per la Universitat Autònoma de Barcelona,

En Albert Biete i Solà, Doctor en Medicina per la Universitat Autònoma de Barcelona,

Com directors,

CERTIFIQUEN:

Que la Tesi Doctoral titulada "**Anàlisi prospectiva de la toxicitat i de l'índex terapèutic en el tractament amb irradiació externa del càncer de pròstata. Influència del factor edat**" que ha estat realitzada en el Servei d'Oncologia Radioteràpica de l'Hospital Clínic i Provincial de Barcelona, per aspirar al grau de Doctor en Medicina, està en condicions de ser presentada davant el tribunal corresponent.

El que es fa constar als efectes oportuns a Barcelona el 2 de Maig de 2003.

Dr. Francesc Casas i Duran

Dr. Albert Biete i Solà

“Ciència i opinió són dues coses diferents; la ciència és el pare del coneixement mentre
que l’opinió engendra ignorància”

Hipòcrates.

AGRAÏMENTS

El meu agraïment a tots les persones que, d'una o altre forma, han col·laborat en la realització d'aquesta tesi i especialment:

Als directors: Dr. Francesc Casas i Duran, Metge Especialista Sènior del Servei d'Oncologia Radioteràpica de l'Hospital Clínic de Barcelona; Dr. Albert Biete i Solà, Cap de Servei d'Oncologia Radioteràpica de l'Hospital Clínic de Barcelona, Professor Titular de la Universitat de Barcelona.

Al Dr. Joan Alcover i Garcia, Cap de Servei d'Urologia de l'Hospital Clínic de Barcelona, Professor de la Universitat de Barcelona .

Al Drs. Agustí Valls i Fontanals, i Manel Algara i López, Caps de Servei de l'Institut d'Oncologia Radioteràpica de l'Hospital de l'Esperança-IMAS per les facilitats per finalitzar aquest projecte.

A la Dra. Blanca Farrús i Lucaya, Metge Especialista Consultor del Servei d'Oncologia Radioteràpica de l'Hospital Clínic de Barcelona pel seu estímul constant.

A tots els companys dels Serveis d'Oncologia Radioteràpica dels Hospitals Clínic, Germans Trias i Pujol, Duran i Reynals i Esperança.

A totes aquelles persones que m'han recolzat i ajudat a continuar.

A la meva família, per tot l'afecte i recolzament incondicional.

I molt especialment a tots els pacients inclosos en aquest treball.

ABREVIATURES

AJCC	American Joint Committee Cancer
BAC	bloqueig hormonal complet
BQ	bioquímica
cm ³	centímetres cúbics
cols.	col·laboradors
dc	darrer control
DE	desviació estàndard
DES	Dietiestilbestrol
DHT	Dihidrotestosterona
e ^β	exponencial del coeficient beta
ECO	ecografia
EE	error estàndard
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
FSH	hormona foliculoestimulant
g.l.	graus de llibertat
Gy	Grays, unitat de dosi absorbida
Hb	hemoglobina
HT	hormonoteràpia
HPB	hiperplàsia prostàtica benigna
IC	interval de confiança
IMRT	Intensity Modulated Radiation Therapy
kda	kilo dalton
kv	kilo volt
LH	hormona luteoestimulant
LHRH	factor alliberador de LH
mg	mil·ligram
ml	mil·lilitre
MV	Megaelectron volt
N	nombre total de pacients de l'estudi
n	nombre de pacients en subgrups de l'estudi
ng	nanogram
PSA	Prostate Specific Antigen
RAO	retenció aguda d'orina
RDT	radioteràpia
RNM	ressonància nuclear magnètica
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
RTU	resecció transuretral
T	toxicitat
TC	tomografia computeritzada
TNM	Tumor Node Metastasis
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
VS	Vesícula/es seminal/s
vs.	versus
β	coeficient beta del model de Cox
χ ²	Khi-quadrat

ÍNDEX

1. Introducció	1
1.1. Anatomia prostàtica	1
1.2. Fisiologia i envelliment	5
1.3. Etiologia i Epidemiologia	7
1.3.1. Factors de risc	12
1.3.1.1. Edat	12
1.3.1.2. Història familiar	13
1.3.1.3. Hormones	13
1.3.1.4. Raça	14
1.3.1.5. Dieta	14
1.4. Patologia	15
1.5. Estadi	17
1.6. Diagnòstic	19
1.6.1. Història clínica	19
1.6.2. Exploracions	20
1.6.3. Concentració de PSA (Antigen prostàtic específic)	20
1.7. Tractament	23
1.7.1. Expectant o “Watchful waiting”	23
1.7.2. Hormonoteràpia	24
1.7.2.1. Hormonoteràpia i patologia	25
1.7.2.2. Prevenció hormonal	26
1.7.2.3. Hormonoteràpia i radioteràpia	26
1.7.3. Prostatectomia radical	28
1.7.4. Radioteràpia	29
1.7.4.1. Mecanismes d’acció. Radiobiologia	30
1.7.4.2. Radiobiologia tumoral	31
1.7.4.3. Radiobiologia dels teixits sans	32
1.7.4.4. Radioteràpia externa	33
1.7.4.5. Braquiteràpia	35
1.7.5. Criocirurgia	36
1.8. Control de la malaltia	36
1.9. Toxicitat	38
1.9.1. Mètodes per registrar i informar la toxicitat. Escales de toxicitat	39
1.9.2. Toxicitat i edat	39
1.9.3. Toxicitat urinària	42
1.9.4. Toxicitat rectal	43
1.9.5. Toxicitat i variabilitat	44
1.10. Índex terapèutic	45
2. Justificació i Hipòtesi	47
3. Objectius	48

4. Pacients i mètode	49
4.1 Pacients	49
4.2. Tractaments	50
4.2.1. Radioteràpia. Tècnica convencional	50
4.2.2. Hormonoteràpia	51
4.3. Mètode	54
4.3.1. Estudi prospectiu de la toxicitat	54
4.3.2. Estadística	55
4.3.2.1. Descripció de les variables	56
4.3.2.2. Comparació de variables	56
4.3.2.3. Estudi de factors pronòstic	56
4.3.2.3.1. Anàlisi univariant	56
4.3.2.3.2. Anàlisi multivariant	56
4.3.3. Determinació de l'índex terapèutic	56
5. Resultats	57
5.1. Descripció	57
5.1.1. Relació entre seguiment i edat	59
5.2. Distribució dels principals factors d'estadificació tumoral	60
5.2.1. Estadi	60
5.2.2. PSA	61
5.2.3. Índex de Gleason	61
5.3. Divergència entre l'estadificació clínica i patològica	62
5.4. Dimensions del camps de tractament	64
5.5. Volums de tractament	65
5.6. Dosi administrada	66
5.7. PSA nadir	66
5.8. Distribució de les toxicitats urològica i digestiva, i factors pronòstic en relació a l'edat com variable qualitativa segons mediana i quartil	67
5.9. Estudi comparatiu de l'edat com variable quantitativa segons la presentació de toxicitat crònica	69
5.9.1. Toxicitat digestiva i urològica en el grup total de pacients (N=183)	69
5.9.2. Toxicitat digestiva i urològica en el grup de pacients tractats de forma postoperatoria (n=40)	71
5.9.3. Toxicitat digestiva i urològica en el grup de pacients tractats de forma radical (n=143)	72
5.10. Distribució de les patologies associades	75
5.11. Control Bioquímic	77
5.11.1. Grup general (N=183)	77
5.11.1.1. Anàlisi univariant	77
5.11.1.2. Anàlisi multivariant	80
5.11.2. Grup de tractament postoperatori (n=40)	83
5.11.2.1. Anàlisi univariant	83

5.11.2.2. Anàlisi multivariant	85
5.11.3. Grup de tractament radical (n=143)	87
5.11.3.1. Anàlisi univariant	87
5.11.3.2. Anàlisi multivariant	88
5.12. Progressió	91
5.12.1. Grup general (N=183)	91
5.12.1.1. Anàlisi univariant	91
5.12.1.2. Anàlisi multivariant	93
5.12.2. Grup de tractament postoperatori (n=40)	96
5.12.2.1. Anàlisi univariant	96
5.12.2.2. Anàlisi multivariant	98
5.12.3. Grup de tractament radical (n=143)	100
5.12.3.1. Anàlisi univariant	100
5.12.3.2. Anàlisi multivariant	101
5.13. Supervivència, factors pronòstic.	103
5.13.1. Grup general (N=183)	103
5.13.1.1. Anàlisi univariant	103
5.13.1.2. Anàlisi multivariant	105
5.13.2. Grup de tractament postoperatori (n=40)	106
5.13.2.1. Anàlisi univariant	106
5.13.2.2. Anàlisi multivariant	108
5.13.3. Grup de tractament radical (n=143)	108
5.13.3.1. Anàlisi univariant	108
5.13.3.2. Anàlisi multivariant	109
5.14. Descripció de l'evolució del PSA posttractament	110
5.15. Descripció de les recidives	112
5.16. Resum de la mortalitat total i estudi de factors per la mortalitat específica....	116
5.16.1. Anàlisi univariant	118
5.16.2. Anàlisi multivariant	118
5.17. Toxicitat	119
5.17.1. Toxicitat urològica	119
5.17.1.1. Descripció	119
5.17.1.2. Toxicitat urològica tardana grau II-IV del grup general (N=183)	124
5.17.1.2.1. Anàlisi univariant	124
5.17.1.2.2. Anàlisi multivariant	125
5.17.1.3. Toxicitat urològica tardana grau II-IV del grup general avaluada en el darrer control (N=183)	125
5.17.1.3.1. Anàlisi univariant	125
5.17.1.3.2. Anàlisi multivariant	126
5.17.1.4. Toxicitat urològica tardana grau II-IV del grup postoperatori (n=40)	128
5.17.1.4.1. Anàlisi univariant	128
5.17.1.4.2. Anàlisi multivariant	129
5.17.1.5. Toxicitat urològica tardana grau II-IV del grup postoperatori avaluada en el darrer control (n=40)	129
5.17.1.5.1. Anàlisi univariant	129

5.17.1.5.2. Anàlisi multivariant	130
5.17.1.6. Toxicitat urològica tardana grau II-IV del grup radical (n=143).....	131
5.17.1.6.1. Anàlisi univariant	131
5.17.1.6.2. Anàlisi multivariant	132
5.17.1.7. Toxicitat urològica tardana grau II-IV del grup radical avaluada en el darrer control (n=143).....	134
5.17.1.7.1. Anàlisi univariant	134
5.17.1.7.2. Anàlisi multivariant	135
5.17.2. Toxicitat digestiva	137
5.17.2.1. Descripció	137
5.17.2.2. Toxicitat digestiva tardana grau II-IV del grup general (N=183).....	141
5.17.2.2.1. Anàlisi univariant	141
5.17.2.2.2. Anàlisi multivariant	142
5.17.2.3. Toxicitat digestiva tardana grau II-IV del grup general avaluada en el darrer control (N=183).....	144
5.17.2.3.1. Anàlisi univariant	144
5.17.2.3.2. Anàlisi multivariant	145
5.17.2.4. Toxicitat digestiva tardana grau II-IV del grup postoperatori II-IV (n=40)	147
5.17.2.4.1. Anàlisi univariant	147
5.17.2.4.2. Anàlisi multivariant	147
5.17.2.5. Toxicitat digestiva tardana grau II-IV del grup postoperatori II-IV avaluada en el darrer control (n=40).....	149
5.17.2.5.1. Anàlisi univariant	149
5.17.2.5.2. Anàlisi multivariant	149
5.17.2.6. Toxicitat digestiva tardana grau II-IV del grup radical (n=143)	150
5.17.2.6.1. Anàlisi univariant	150
5.17.2.6.2. Anàlisi multivariant	150
5.17.2.7. Toxicitat digestiva tardana grau II-IV del grup radical avaluada en el darrer control (n=143).....	152
5.17.2.7.1. Anàlisi univariant	152
5.17.2.7.2. Anàlisi multivariant	152
5.17.3. Resum de les freqüències i probabilitats de la presentació de morbiditat de la radioteràpia en el càncer prostàtic.	153
5.17.3.1. Toxicitat urològica.....	153
5.17.3.2. Toxicitat digestiva.....	155
5.17.3.3. Toxicitat digestiva i/o urològica combinades grau II-IV.....	157
5.17.3.3.1. Anàlisi univariant.....	158
5.17.3.3.2. Anàlisi multivariant.....	160
5.17.3.4. Toxicitat digestiva i/o urològica combinades grau II-IV avaluada en darrer control.....	162
5.17.3.4.1. Anàlisi univariant.....	162
5.17.3.4.2. Anàlisi multivariant.....	164
5.17.4. Relació toxicitat tardana i control de la malaltia.....	166
5.17.4.1. Grup general avaluant la toxicitat en la primera presentació i en el darrer control.....	166

5.17.4.2. Grup radical avaluant la toxicitat en la primera presentació i en el darrer control.....	168
5.17.5. Quantificació i avaluació de l'índex terapèutic segons l'edat.	171
5.17.5.1. Edat com factor pronòstic per la recidiva.	171
5.17.5.2. Índex terapèutic segons toxicitat crònica combinada urològica i/o digestiva grau II-IV.....	172
5.17.5.3. Índex terapèutic segons toxicitat crònica combinada urològica i/o digestiva grau II-IV avaluada en el darrer control.	174
5.18. Tractament de la toxicitat.....	177
5.18.1. Tractament mèdic.....	177
5.18.2. Oxigenoteràpia hiperbàrica	177
5.18.3. Maniobres quirúrgiques	177
5.19. Estudi descriptiu de la prevalença de segones neoplàsies.....	179
6. Discussió.....	180
7. Conclusions.....	212
8. Bibliografia.....	213

ÍNDEX TAULES

TAULES

Taula 1	19
Taula 2	54
Taula 3.....	55
Taula 4	60
Taula 5	60
Taula 6.....	61
Taula 7	61
Taula 8	62
Taula 9.....	62
Taula 10..	63
Taula 11.....	63
Taula 12.....	64
Taula 13	64
Taula 14.....	64
Taula 15.....	64
Taula 16	65
Taula 17.....	65
Taula 18.....	67
Taula 19	68
Taula 20.....	69
Taula 21.....	73
Taula 22..	75
Taula 23.....	75
Taula 24.....	76
Taula 25..	79
Taula 26.....	80
Taula 27.....	84
Taula 28..	85
Taula 29.....	87
Taula 30.....	88
Taula 31..	92
Taula 32.....	93
Taula 33.....	97
Taula 34..	98
Taula 35.....	100
Taula 36.....	101
Taula 37..	104
Taula 38.....	105
Taula 39.....	107
Taula 40..	108
Taula 41	110
Taula 42.....	111
Taula 43	112
Taula 44.....	113
Taula 45.....	116
Taula 46..	116
Taula 47.....	116

Taula 48.....	117
Taula 49	118
Taula 50.....	119
Taula 51..	120
Taula 52.....	124
Taula 53.....	126
Taula 54..	128
Taula 55.....	130
Taula 56.....	132
Taula 57..	132
Taula 58.....	134
Taula 59.....	135
Taula 60..	137
Taula 61..	139
Taula 62.....	141
Taula 63.....	142
Taula 64..	144
Taula 65.....	145
Taula 66.....	147
Taula 67..	149
Taula 68.....	150
Taula 69.....	151
Taula 70..	152
Taula 71..	153
Taula 72.....	153
Taula 73.....	154
Taula 74..	154
Taula 75.....	155
Taula 76.....	156
Taula 77..	156
Taula 78.....	157
Taula 79.....	158
Taula 80..	159
Taula 81..	160
Taula 82.....	162
Taula 83.....	163
Taula 84..	164
Taula 85.....	171
Taula 86.....	172
Taula 87..	173
Taula 88.....	174
Taula 89.....	175
Taula 90..	178
Taula 91..	179
Taula 92..	179

ÍNDEX FIGURES i GRÀFIQUES

FIGURES

Figura 1.....	2
Figura 2.....	3
Figura 3.....	3
Figura 4	4
Figura 5.....	34
Figura 6.....	46
Figura 7	52
Figura 8.....	52
Figura 9.....	53
Figura 10.	53

GRÀFIQUES

Gràfica 1	58
Gràfica 2	58
Gràfica 3.....	59
Gràfica 4	70
Gràfica 5	70
Gràfica 6.....	71
Gràfica 7	72
Gràfica 8	74
Gràfica 9.....	74
Gràfica 10	77
Gràfica 11	78
Gràfica 12.....	81
Gràfica 13	81
Gràfica 14	82
Gràfica 15.....	82
Gràfica 16.....	85
Gràfica 17	86
Gràfica 18.....	86
Gràfica 19	89
Gràfica 20	89
Gràfica 21.....	90
Gràfica 22	90
Gràfica 23	91
Gràfica 24.....	94
Gràfica 25	94
Gràfica 26.....	95
Gràfica 27.....	95
Gràfica 28	96
Gràfica 29	98
Gràfica 30.....	99

Gràfica 31	99
Gràfica 32	101
Gràfica 33	102
Gràfica 34	102
Gràfica 35	103
Gràfica 36	105
Gràfica 37	106
Gràfica 38	111
Gràfica 39	114
Gràfica 40	117
Gràfica 41	120
Gràfica 42	121
Gràfica 43	122
Gràfica 44	122
Gràfica 45	125
Gràfica 46	127
Gràfica 47	129
Gràfica 48	131
Gràfica 49	133
Gràfica 50	133
Gràfica 51	135
Gràfica 52	136
Gràfica 53	138
Gràfica 54	138
Gràfica 55	140
Gràfica 56	140
Gràfica 57	142
Gràfica 58	143
Gràfica 59	145
Gràfica 60	146
Gràfica 61	148
Gràfica 62	151
Gràfica 63	160
Gràfica 64	161
Gràfica 65	161
Gràfica 66	165
Gràfica 67	165
Gràfica 68	166
Gràfica 69	167
Gràfica 70	168
Gràfica 71	169
Gràfica 72	170
Gràfica 73	173
Gràfica 74	174
Gràfica 75	175
Gràfica 76	176

INTRODUCCIÓ

1. Introducció.

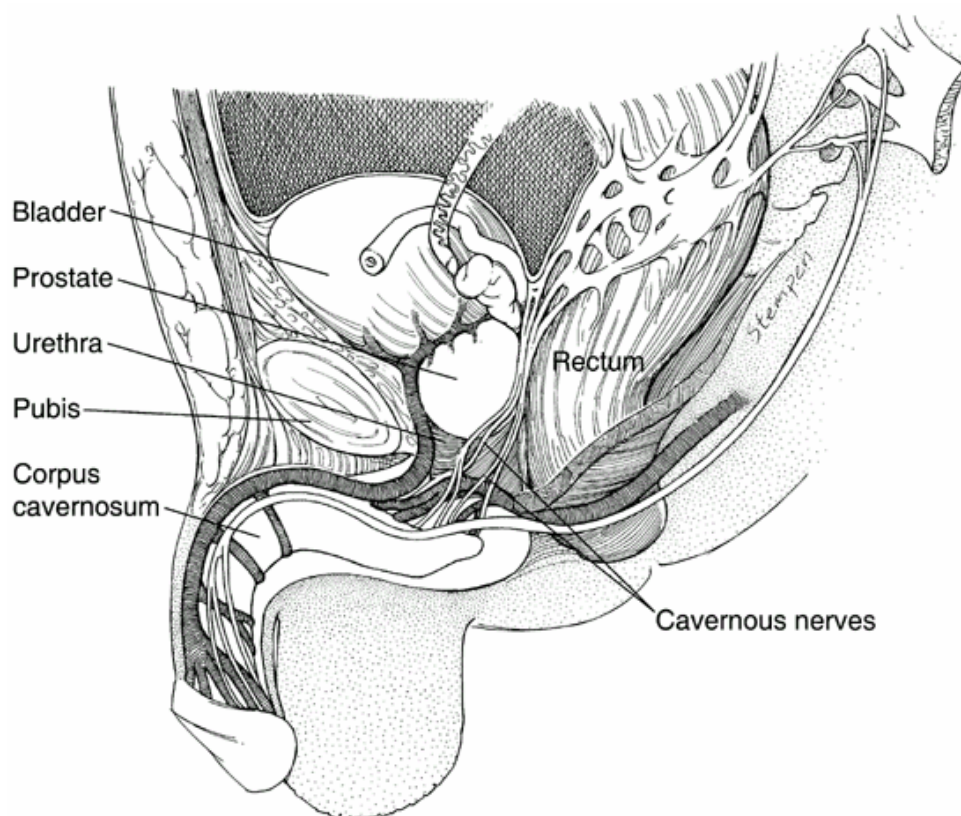
1.1. Anatomia prostàtica.

L'embrió del sexe masculí, als tres mesos presenta unes evaginacions de l'epiteli uretral que donaran lloc a la formació d'uns tubs glandulars precursors de la glàndula prostàtica. Aquests tubs s'agrupen en lòbuls. En la darrera etapa de la vida fetal s'observen 5 lòbuls: anterior, posterior, mig i dos laterals. El lòbul anterior desapareixerà quasi per complet després del naixement. No obstant en la pròstata de l'adult no es podrà diferenciar aquests lòbuls macroscòpicament, per l'íntim contacte entre ells.

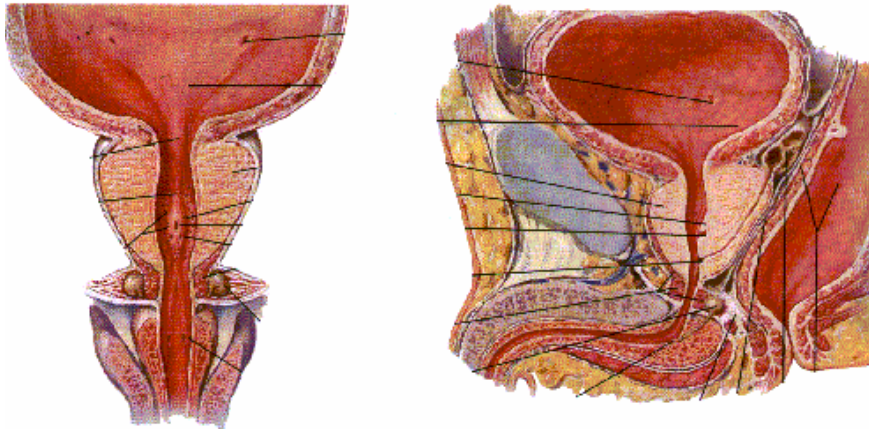
La pròstata, en l'adult, és un òrgan sòlid de la mida d'una castanya, de 25 a 45 cm³ per ecografia o tomografia axial computeritzada. La zona de transició que és la que envolta la uretra prostàtica, i on es produeix especialment la hiperplàsia benigna, suposa un 5% del teixit glandular. La zona central n'ocupa d'un 15 a un 20 % de la glàndula i es situa envoltant els conductes espermàtics des de la base de la pròstata fins el "veru montanum". La regió que es palpa en el tacte digital és la zona perifèrica. Aquesta envolta la zona central i constitueix un 70% del teixit glandular i és a on es localitzen amb més freqüència les neoplàsies. Les glàndules periuretrals estan envoltades per l'esfínter proximal. En la superfície anterior de la pròstata hi ha un estroma fibromuscular.

Així es podria dir que la pròstata presenta una part interna o zona de transició, una externa constituïda per les regions central i perifèrica, envoltada per davant per estroma fibromuscular i posteriorment per una càpsula. Les estructures anatòmiques que formen els límits a nivell de la base o pol superior són la paret muscular de la bufeta i l'estroma de les vesícules seminals i central a elles els conductes deferents. Mentre que anterior a ella trobem el plexe venós de Santorini, el lligament pubo-prostàtic i la sínfisi del pubis. Per darrera de la glàndula prostàtica es localitza la fascia recte-vesical o de Denonvilliers, la implantació de les vesícules seminals i el recte. Lateral a la pròstata es localitza el lligament pubo-prostàtic lateral, els plexes venosos periprostàtics, que

drenen a les venes ilíaques internes i al plexe venós presacre, amb el corresponent drenatge limfàtic (ganglis obturadors) i la musculatura pelviana (músculs pubo-rectal o elevador de l'anus i externament el múscul obturador). En l'àpex prostàtic o pol inferior es troba el múscul esfinterià de la uretra o diafragma urogenital, les glàndules bulbouretrals de Cowper i la fi del cos esponjós del penis o bulb.



Tall sagital de la pròstata i estructures relacionades. Extret de Principles and Practice of Oncology. De Vita 6a ed. Figura 1.

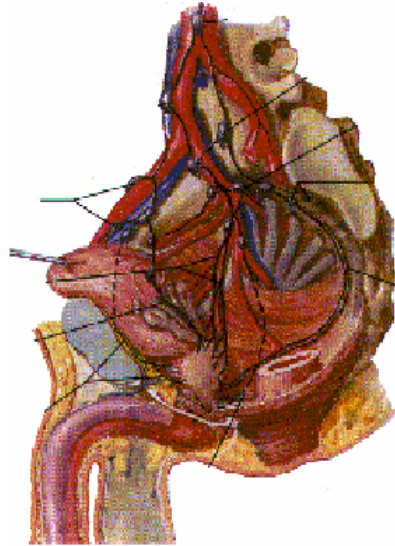


Tall axial i sagital pròstata i estructures relacionades. Extret de Netter. Atlas d'anatomia Humana 1996. Figura 2.



Tall axial pròstata i estructures relacionades. Extret de Netter. Atlas d'anatomia Humana 1996. Figura 3.

El drenatge limfàtic de la regió va des dels ganglis obturadors dirigint-se cap a ilíacs interns, directament a ilíacs externs i presacres, i seguiran ambdós cap a ilíacs comuns.



Drenatge limfàtic prostàtic. Extret de Netter. Atlas d'anatomia Humana 1996. Figura 4.

La unitat funcional és l'acinus glandular, format per cèl·lules epitelials i estroma. Dins del grup epitelial s'inclouen les cèl·lules epitelials secretores, que són les més freqüents, cèl·lules epitelials basals, cèl·lules neuroendocrines i també macròfags i limfòcits. Les cèl·lules secretores tenen receptors androgènics de membrana i són androgen depenent. A més, secreten antigen prostàtic específic (PSA) i fosfatasa àcida prostàtica (PAP).

La davallada dels nivells d'andrògens comporta una involució d'aquestes cèl·lules desencadenant els mecanismes de mort cel·lular programada. Les cèl·lules basals constitueixen la cèl·lula mare de les epitelials, però aquestes no tenen receptors per andrògens i no involucionen amb la davallada dels nivells d'aquests¹. Per diferenciar les cèl·lules epitelials de les basals s'utilitzen les citoceratines, proteïnes estructurals intracel·lulars. Les darreres tenen citoceratina 14, mentre que les primeres sintetitzen la 18².

Les cèl·lules neuroendocrines no tenen receptors per andrògens i secreten serotonina i altres amines com la cromogranina A i la enolasa neuroespecífica que podrien tenir una acció paracrina sobre la glàndula. Entre els compartiments epitelial i estromal hi ha la membrana basal, formada per matriu extracel·lular.

El balanç entre proliferació i mort cel·lular està regulat pel nivell d'andrògens, testosterona bàsicament. A nivell estromal, la testosterona es convertida a alfa-dihidrotestosterona per l'alfa-5-reductasa, i serà aquesta formant un complex intracel·lular amb el receptor que interaccionarà posteriorment amb seqüències específiques del DNA. L'expressió d'aquests gens regularà el procés de proliferació i mort cel·lulars i també de la diferenciació de fenotip epitelial³. Els fibroblastes estromals i les cèl·lules musculars no presenten la mateixa forma de regulació del creixement ni de mort que les epitelials. Però tot i que no depenen dels andrògens, si sembla que la conversió de la testosterona a DHT (dihidrotestosterona) té lloc en els fibroblastes estromals produint una estimulació de factors de creixement que influenciaran les cèl·lules estromals i difondran a través de la membrana basal per unir-se a receptors de membrana de les cèl·lules epitelials secretores. Aquesta interacció paracrina entre cèl·lules serà essencial per a la regulació del nombre i funció dels diferents tipus cel·lulars⁴.

1.2. Fisiologia i envelliment.

Durant la passada dècada l'home ha aconseguit augmentar la seva esperança de vida més que en els darrers 10.000 anys. El creixement de la població per sobre dels 75 anys augmenta, això suposa un problema per la societat moderna amb un increment de les despeses sanitàries. Aquesta despesa es realitza majoritàriament en el darrer any de vida, i cal esperar-ne un augment en els propers anys.

En relació a l'envelliment, cal diferenciar dos processos: l'envelliment que comença en el moment de néixer, i la senescència que suposa un procés de deterioració en l'edat

avançada. Els dos processos són multifactorials, diferents cèl·lules i teixits comencen a presentar disfuncions a diferents velocitats, així rarament l'edat biològica de tots els teixits anirà paral·lela a l'edat cronològica de l'individu⁵. Per exemple podem tenir una envejable funció cardiovascular però presentar una demència.

S'ha de tenir en compte que hi haurà una sèrie de malalties que depenen de l'edat. En augmentar l'edat hi ha un deteriorament tant del sistema immunitari humoral com del cel·lular però essent aquest darrer més evident. Aquest procés afavorirà infeccions i neoplàsies. En l'home hi ha un canvi hormonal amb una disminució del quocient testosterona/estrògens i una disminució mesurable en el sèrum de nivells de testosterona, deshidroepiandrosterona (DHEA) o més ben dit, el seu metabòlit sulfonat, l'hormona de creixement i la melatonina. Aquests canvis es tradueixen en una disminució de la libido, l'activitat sexual, amb un augment de la grassa visceral, osteopènia, arteriosclerosi i disminució de les funcions cognitives. La disminució gradual de la funció testicular és compensada per la hipòfisi amb un augment progressiu dels nivells de LH i FSH.

L'efecte més important d'aquesta fase anomenada andropausa és la hipertròfia prostàtica per la disminució en la qualitat de vida que pot suposar. La hipertròfia prostàtica depèn del sistema endocrí, andrògens, estrògens i factor de creixement "insulin-like" (IGF-1)⁶. Aquest canvi fisiològic conjuntament amb mecanismes d'immortalització cel·lular, com poden ser alteracions en les cascades de regulació de pRb / p53 i alteracions a nivell dels telòmers, poden conduir a la gènesi de la neoplàsia.

D'altra banda sabem que els problemes urològics que es presenten amb l'edat són el càncer de pròstata i l'obstrucció prostàtica benigna. Després dels 70 anys, un 90% dels homes tenen una hiperplàsia benigna prostàtica (HPB), però només en el 15% té una implicació clínica significativa. La HPB causa el 90% de les retencions urinàries d'etiologia benigna en l'home; la resta es produeixen per miotonies o hipotonies de la bufeta. A més, la mida de la pròstata no és proporcional als símptomes causats, però si ho serà en determinar el tractament més adient. El diagnòstic diferencial de la HPB inclou el càncer prostàtic, l'estenosi uretral, la contracció del coll de la bufeta, l'estenosi

del meat uretral, i la fimosi. Entre els 70 i 79 anys, el risc de retenció urinària als 4 anys en els pacients amb HPB és del 8,7% ⁷. Altres seqüeles de la HPB són la inestabilitat del detrusor, la infecció, la formació de càlculs, els diverticles a la bufeta, i la dilatació del tracte urinari superior causant insuficiència renal.

Cal tenir en compte que els canvis fisiològics produïts per l'envelliment a nivell de bufeta suposen una disminució de la seva capacitat, un augment del volum post-residual, una contracció involuntària, amb dificultat pel buidament i augment de la resistència uretral en l'home. La massa renal decreix un 1 % per any, amb una pèrdua més important a nivell del còrtex. També es produeix una esclerosi glomerular, des dels 40 anys amb un 5% aproximadament, fins arribar del 10 al 30 % als 70 anys. La filtració glomerular disminueix a mesura que augmenta l'edat. Amb aquesta, es produeixen canvis en l'anatomia i la funció. Canvis en la composició corporal i la funció renal, així com pèrdua de la reserva de diversos sistemes (cardiocirculatori, respiratori, endocrí) poden fer els pacient més vulnerables als tractaments. Però la funció sovint es manté, excepte en situacions d'estrès.

1.3. Etiologia i Epidemiologia.

El procés de carcinogènesi suposa una acumulació de lesions genètiques que porten a una proliferació cel·lular no controlada, amb disminució de la mort cel·lular, aparició de capacitat d'invasió i disseminació, a més d'una aturada en el procés de diferenciació. L'expressió del fenotip maligne dependrà de l'equilibri entre els gens promotors i supressors de la carcinogènesi. Dins d'aquest procés caldria distingir una primera etapa, anomenada iniciació i una altre de promoció. Això es basa en què s'observen canvis histològics en la pròstata de l'adult jove, però no és fins la tercera o quarta dècada en què es desenvoluparà la malaltia. El procés sencer precisa múltiples passos i la presència dels andrògens⁸. Cal doncs arribar a entendre el procés de transformació maligna per poder-lo aturar. Els homes castrats o amb hipopituïtarisme abans dels 40 anys rarament desenvoluparan una neoplàsia prostàtica. En una única pròstata podem trobar diferents processos de malignització, en diferents estadis evolutius i amb

diferents alteracions moleculars. El creixement d'aquests clons cel·lulars alterats s'identifica com hiperplàsia adenomatosa atípica o neoplàsia intraepitelial (PIN). El PIN es classifica en baix i alt grau.

El procés de la carcinogènesi és complexa i requereix múltiples passos. L'expressió de diversos oncogenes és necessària per a la transformació cel·lular, a més de la inactivació dels gens supressors. El fenotip neoplàstic només apareixeria en els casos en que hi hagués una mutació d'aquests gens. En estadis latents o lesions premalignes com el PIN (neoplàsia intraepitelial), només s'hauria realitzat una part dels passos precisos per arribar al fenotip maligne pròpiament dit. Aquesta teoria es recolza en que en subjectes amb mutacions múltiples s'incrementa la probabilitat de neoplàsies. A més la presència de mutacions específiques com el de la p53 s'associa a la progressió de la malaltia.

Les alteracions morfològiques que suposa la carcinogènesi, s'inicien amb la disminució de formació glandular i anaplàsia, un polimorfisme nuclear, un increment en la motilitat cel·lular, invasió de la membrana basal, pèrdua de la regulació que suposa la inhibició per contacte i l'angiogènesi.

Però què produeix o desencadena la progressió de la malaltia? Perquè hi ha tumors que metastatitzen i d'altres no? La resposta segurament, es troba en el coneixement de la biologia molecular. Sembla que factors ambientals poden afavorir aquesta progressió⁹. Hi ha també un efecte d'agregació familiar, sembla que d'un 5% a un 10 % dels càncers prostàtics són atribuïbles a una susceptibilitat hereditària que actua com factor genètic conductor del procés de forma independent als possibles factors ambientals. De totes maneres, com en altres tipus de càncer, cal pensar que la interacció de factors genètics i ambientals són l'arrel de la malaltia¹⁰.

Estudis^{11,12} en la població de mormons de l'estat de Utah confirmaren l'agregació familiar de la malaltia amb una incidència més alta que el càncer de colon i de mama. Steinberg¹³ en un estudi de casos i controls amb 691 homes afectats per la malaltia, va trobar que els pacients amb un pare o germà afectats doblaven la probabilitat de patir-la als que no tenien cap familiar afectat. A més de trobar que els que tenien 2 o 3 parents

de primer grau tenien un risc incrementat de 5 a 11 vegades més. Carter¹⁴ va trobar que l'agregació familiar s'explicava millor per l'herència dominant d'un al·lel poc freqüent, que a més tindria una alta penetració als 85 anys. Aquesta forma heretada sembla tenir una prevalença més gran en els casos en pacients més joves, fins un 43% en pacients menors de 55 anys. A més, s'ha descrit l'existència d'una associació entre carcinoma prostàtic heretat de forma autosòmica dominant i adenocarcinoma de colon amb una taxa estandarditzada d'incidència d'1,48 en comparació amb la població general¹⁵.

Caldria doncs pensar que genèticament els càncers de colon, mama i pròstata tenen un comportament semblant, la determinació dels gens implicats permetrà un seguiment més acurat de les famílies amb més risc, plantejant la possibilitat d'intervencions amb finalitat profilàctica. Darrerament alteracions combinades dels gens BCRA1 i BCRA2 s'han associat a un augment del 16% (IC 95% 4-30%) de patir la malaltia als 70 anys¹⁶.

D'altra banda el càncer de pròstata es caracteritza perquè l'edat mitjana en el moment del diagnòstic és la més elevada de tots els càncers. És un càncer pràcticament inexistent abans dels 50 anys d'edat, i arriba a la màxima incidència per sobre dels 75 anys. La probabilitat de que un home desenvolupi un càncer de pròstata invasor durant la seva vida es calcula en 1/6, o sia un 15,4%. El risc augmenta amb l'edat, així fins els 39 anys 1 de 10.000 pot desenvolupar-lo; dels 40 als 59, 1 de 103; i dels 60 als 79, 1 de cada 8. Segons Scardino un home als 50 anys té una probabilitat de patir-lo del 42%, i un 2,9% de morir per la malaltia¹⁷.

La incidència als EEUU en 1985 fou de 85.000, i va augmentar fins 317.000 en 1996. Per un altre costat la mortalitat va variar de 35.000 en 1985 fins 41.000 en 1996¹⁸. Segons Landis i cols.¹⁹ en 1998 es van diagnosticar 184.000 nous casos i les morts previstes arribaven a 39.200. I segons les dades del National Cancer Institute del mes d'abril de 2000, el càncer de pròstata és el càncer més freqüent en l'home als EUA excloent el cutani. Arribant l'any 2000 a 180.400 nous casos i 31.900 morts per la malaltia.

Però cal tenir en consideració l'increment en la detecció de tumors en estadis precoces gràcies a l'antigen prostàtic específic (PSA) que permetria diagnosticar tumors 5 anys abans de donar clínica. Fet que augmenta la incidència d'estadis inicials i produeix una disminució en la incidència d'estadis avançats. Segons Mettlin²⁰ durant el període 1990-1995 als EEUU, hi hagué una reducció de la mortalitat del 4,5 i 6,5% en pacients de races negra i caucasiana respectivament. Quan aquestes dades s'estratifiquen en menors i més grans de 75 anys, s'observa un increment d'aquesta reducció, més important pels pacients caucasians de menys de 75 que arriba al 11,7 % mentre que pels pacients de color de la mateixa edat es queda en un 6,6%. Pels pacients de 75 anys o més, també s'incrementa la reducció de la mortalitat, que no arriba al 3,9% per els caucasians i al 2,9 pels de color. La mortalitat va passar de 26,5 a 17,3 per 100.000 durant l'esmentat període de temps.

A la fi dels anys vuitanta el càncer de pròstata va ser el càncer més diagnosticat als EEUU i la segona causa de mort per neoplàsia en homes després del càncer de pulmó²¹. Mentre que a Europa, segons Ferlay²², a l'any 1990 ocupava la tercera posició en incidència després del càncer pulmonar i colorrectal amb 87.000 nous casos per any, essent la segona causa de mort després del càncer de pulmó, amb uns 50.000 morts. Segons el mateix autor quan s'estudia només la població més gran de 75 anys, durant el mateix any 1990, el càncer prostàtic és el més comú en homes arribant a 44.353 nous casos.

Un estudi europeu²³ detectà un increment de la mortalitat en pacients d'edats superior als 65 anys durant el període 1978-1994. Destacant unes baixes taxes en els països del sud europeu que semblen estar relacionades amb una ingestió baixa en greixos animals^{24,25}. La incidència de la malaltia era força heterogènia causada per les variacions temporals en la introducció de tècniques per a la detecció. Aquest estudi no va evidenciar el decrement en la mortalitat vist als EEUU, tot i que caldria esperar un resultat semblant, amb una millora en la supervivència com a conseqüència dels avenços en la pràctica mèdica com refereixen diversos estudis nord-americans^{20,26,27}.

Estudis previs preveuen una incidència semblant per els mateixos grups d'edat arreu del món⁸, però la incidència clínica varia. Des de 1988 fins 1991, Suïssa, Suècia i Noruega varen experimentar una incidència clínica de 20 o més per 100.000 homes, en comparació amb 16,8 per 100.000 als EEUU, 2,6 per 100.000 a Hong Kong, 3,8 per 100.000 al Japó i 4,2 per 100.000 a Singapur²¹. Aquest fet podria suggerir que diferències genètiques o factors ambientals podrien predominar en diferents indrets del món.

Un aspecte esmentat en aquest sentit és la dieta. Whittemore²⁸ va estudiar 1655 pacients diagnosticats de càncer prostàtic d'origen africà, europeu, xinès i japonès dels EEUU des de 1987 fins 1991 i un grup control de 1645 individus aparellats als casos per edat, ètnia i regió de residència i va avaluar-ne les diferències en la dieta, activitat física i la mida corporal. Així va trobar una associació significativa entre la ingestió total de greixos i la malaltia per a tots els grups ètnics. En ajustar per greixos saturats, el risc s'associava dèbilment només als greixos monoinsaturats però no a les proteïnes, carbohidrats, greixos poliinsaturats o el total de calories de la dieta. Entre els asiàtics nascuts fora dels EEUU, els risc s'incrementava de forma independent amb els anys de residència i amb la ingesta de greixos saturats. Un consum alt en greixos (àcid alfa linoleic de la carn vermella i la mantega) pot incrementar el risc de 2 a 3 cops²⁴. En canvi, els derivats de la soja (isoflavonoide) semblen tenir un efecte protector per inhibició de la funció 5-alfa reductasa²⁹ i també inhibint l'angiogènesi³⁰ i el transport de glucosa³¹.

La incidència de càncer prostàtic a Catalunya durant el període 1995-96, fou de 29,4 per 100.000 persones i any, un total de 1437 nous casos. Essent la segona neoplàsia en l'home després del càncer de pulmó amb una incidència de 46,3 per 100.000. Durant el mateix període fou la quarta causa de mort després del pulmó, estómac i colon amb un 7,5 per 100.000 i una supervivència als 5 anys del 55%. La previsió d'incidència a Catalunya, pel període 2004-2005 és de 1680 casos³². I segons l'informe del "Instituto Nacional de Estadísticas" corresponent a l'any 2000, el càncer de pròstata a Espanya amb 5456 morts, fou la segona causa de mort per neoplàsia en l'home després del càncer de pulmó.

És molt important entendre la història natural de la malaltia, ja que la mediana de supervivència després del diagnòstic d'una malaltia localitzada és d'anys³³. En la neoplàsia prostàtica es calcula que hi ha un període de 20 anys per passar d'un epiteli normal a la formació de neoplàsia intrepitelial (PIN). Des de aquest moment es preveu que en 10 anys o més es pot passar a un carcinoma latent que podrà trigar de 3 a 15 anys en donar clínica. De totes formes la troballa histològica de carcinoma, no implica necessàriament la manifestació clínica de la malaltia, segons Yatani³⁴ 1 de cada 10 mai progressarà. Certament es calcula que aproximadament un 50% dels pacients de 80 anys tenen focus de carcinoma a la pròstata però només una part el presentarà clínicament³⁵. Un altre autor, Pienta, assenyalava que un 70% dels pacients de 80 anys tindrien evidència histològica de càncer a la glàndula prostàtica, per aquest motiu l'edat es considera el factor de risc més important³⁶.

L'alta taxa de malaltia subclínica en la població general, comparat amb el baix risc de mortalitat, fan atribuir a aquesta neoplàsia un risc biològic baix. Aquesta observació concorda amb el fet que diferents sèries tenen unes bones taxes de supervivència als 5 i 10 anys de seguiment sense tractament definitiu³⁷. De totes formes un seguiment de més de 10 anys en tumors moderadament o poc diferenciats presenta un risc important de progressió de la malaltia i de mort³⁸.

Un dels problemes que s'ha plantejat des de l'inici és: en quina mesura els tractaments que es recomanen són eficaços? La diferència entre les opcions terapèutiques en front de l'abstenció o conducta expectant està sovint en discussió. En la mesura que nous treballs van aclarint o apropant-nos a diferents aspectes de la malaltia, anirem coneixent-la millor.

1.3.1. Factors de risc.

1.3.1.1. Edat.

S'ha establert que la incidència d'aquesta neoplàsia s'incrementa ràpidament amb l'edat. Es podria parlar d'un increment exponencial després dels 50 anys, mentre que és

molt poc freqüent abans. Segons l'estudi realitzat a Anglaterra i al País de Gales ³⁹ per cada 1000 habitants la incidència per grups d'edat era de 8 en homes de 50-56 anys, augmentant fins 68 entre 60-64, 260 entre 70-74 i un pic màxim entre 75 i 79 de 406. La taxa de mortalitat per 1000 habitants l'any 1992 fou de 4, 37 i 166 per les edats de 50-54, 60-64 i 70-74 respectivament. La incidència en totes les edats era superada per la raça negra. Sandblom en un estudi sobre una cohort de 813 pacients a Suècia, diagnosticats de malaltia localitzada de 1974 a 1986, i amb tractament expectant, va observar que l'edat igual o superior a 70 anys s'associava a un risc incrementat en la mortalitat per la malaltia⁴⁰.

1.3.1.2. Història familiar.

Un 15% dels homes diagnosticats d'un càncer de pròstata tenen un familiar de primer grau afecte, mentre que només arriba a un 8% en la població masculina dels EEUU sense la malaltia¹³. S'estima que un 9% dels càncers serien de causa de genètica⁴¹. I segons Kupelian ⁴² els pacients amb antecedents familiars de neoplàsia prostàtica tenen un risc superior de recaure un cop s'ha eliminat altres variables del tumor. Així doncs, caldria considerar que un antecedent familiar seria un factor de mal pronòstic per a la recidiva de la malaltia.

1.3.1.3. Hormones.

La testosterona del testicle fetal intervé en el desenvolupament de la pròstata, causant la virilització del conducte de Wolf i la formació dels genitals externs. A més, l'enzim 5-alfa reductasa la metabolitza a dihidrotestosterona que tindrà de 4 a 50 vegades més afinitat pels receptors de la testosterona. Serà la dihidrotestosterona la que condicionarà el desenvolupament normal de la pròstata. Els nadons amb dèficit de 5-alfa reductasa tindran uns genitals externs ambigus, però en la pubertat es produeix una descàrrega de testosterona que els masculinitzarà. De totes maneres la glàndula prostàtica serà petita, el PSA indetectable i no hi haurà evidència d'epiteli⁴³. En aquests casos tot i un seguiment llarg no va mostrar hipertròfies prostàtiques ni carcinomes.

Altres evidències suporten la influència dels andrògens, donat que la HPB no es desenvolupa en pacients castrats abans de la pubertat ⁴⁴, els nivells d'andrògens es

correlacionen amb el risc de càncer en diversos grups. Segons diversos estudis els nivells de testosterona i sobretot de dihidrotestosterona són elevats en la raça negra, mitjans en la raça blanca i baixos en els d'origen japonès. El risc de càncer en aquests grups ètnics va paral·lel als nivells d'andrògens. La deprivació androgènica comporta la involució prostàtica, el decrement dels nivells del PSA, l'apòptosi de les cèl·lules canceroses i fins i tot una resposta clínica en els pacients afectes d'aquest tumor.

1.3.1.4. Raça.

El risc del càncer d'aquesta localització en els homes de color és molt elevat, mentre que en la població de caucàsics és mig i molt baix en els nadius del Japó. Segons Ries⁴⁵ la supervivència també està relacionada amb la ètnia, així les supervivències als 5 anys, per blancs amb malaltia localitzada, regional o metastàtica són del 94,7%, 86,6% i 29,6% respectivament, mentre que per la població de color troba unes taxes de 87,8%, 69,3% i 22,7%. Darrerament un estudi de Connell⁴⁶, en la mateixa institució, comparà l'evolució de 418 pacients de color en front de 475 de raça blanca. No va trobar diferències després de tractar-los amb radioteràpia conformada.

1.3.1.5. Dieta.

La incidència del càncer prostàtic latent és semblant arreu del món, però la del càncer varia segons el país. Rose⁴⁷ va demostrar una relació directe entre la taxa de mortalitat específica per cada país i el consum de grassa en la dieta. Estudis en emigrants del Japó als EEUU varen mostrar un augment del risc de patir la malaltia a mesura que es passava de generació, arribant a un risc semblant a la població dels EEUU en les darreres generacions^{48,49}. En models animals s'ha vist una reducció de la incidència en els animals nodrits amb baix contingut de grassa^{50,51}. En una revisió de Zhou⁵² va mostrar que només la meitat dels estudis descriptius i també dels estudis de tipus cas-control trobaren aquesta associació. Altres estudis assenyalen que la grassa d'origen animal sembla associada a un risc més alt^{53,54}. Bairati⁵⁵ trobà un risc augmentat de progressió de la malaltia en homes amb alt consum de greix. Fins i tot s'ha relacionat la disminució de la taxa de mortalitat en 1996 als EEUU per la disminució del consum de greix en aquell període^{56,57}.

Malgrat aquests estudis, l'explicació de l'associació entre greix i càncer de pròstata no es coneix, tot i que sorgeixen diverses hipòtesis. Els canvis en la grassa de la dieta semblen estar relacionats amb una variació dels nivells d'andrògens en orina i sèrum⁵⁸. A nivell molecular certs àcids grassos podrien actuar com promotors i d'altres inhibir el creixement cel·lular⁵⁹. També en estudis amb animals, s'ha vist un increment del càncer prostàtic en els descendents de mares alimentades amb dieta rica en greix⁶⁰. Recentment Shike⁶¹ en un estudi prospectiu per determinar l'efecte protector d'una dieta rica en fibra i baixa en proteïnes va seguir dos cohorts de pacients, el grup experimental de 689 als qui es recomanava una dieta baixa en greixos animals i rica en fibres i un grup control de 661 que seguia una dieta habitual. Durant un seguiment de 4 anys no es va veure diferències en el PSA d'aquests dos grups de pacients tenint la mateixa incidència de càncer prostàtic. Segons aquest treball la intervenció dietètica als 4 anys no tindria cap efecte protector.

Kristal⁶² per altre banda, en un estudi de casos i controls en l'estat de Washington, va trobar un augment de risc de la malaltia tant loco-regional com disseminada en pacients amb dietes riques en energia, i les dietes riques en greixos i calci augmenten el risc de la malaltia regional o a distància, mentre que no s'observa cap associació amb la vitamina D, àcids poliinsaturats, i no saturats. Altres factors com l'exposició al cadmi o dioxines no ha estat prou estudiat per arribar a una conclusió.

Diferents vitamines, aminoàcids i oligoelements s'han intentat relacionar amb una possible quimioprevençió, així l'alfa-tocoferol, el seleni, la difluorometilmetionina, la vitamina D i els isoflavonoides semblen tenir efectes tant a nivell clínic com de laboratori en la quimioprevençió. Ripoll⁶³ fou dels primer en descriure un efecte inhibidor i dosi depenent de la vitamina E, encara que a nivell clínic els estudis no han estat concloents.

1.4. Patologia.

Més d'un 95% dels tumors de pròstata són adenocarcinomes. La resta inclou tumors de cèl·lules epitelials no adenocarcinoma (endometrioide, esqmós, transicional..) i no epitelials (mesenquimals, limfomes..). El tumor es veurà com un teixit de color groc

pàl·lid, de vores mal definides, sovint és difícil de distingir del teixit sa envoltant. Histològicament són heterogenis i tenen diferents subtipus. El carcinoma acinar intralobular creix en capes o línies o com grups glandulars aïllats. Es caracteritzen per l'agrupament local de glàndules amb formes irregulars, associat amb "budding"¹, necrosi cel·lular, atenuació del citoplasma, nuclis irregulars i nuclèols grans. Les variants ductal pura i mucinós representen del 0,4% al 1,3% de tots els adenocarcinomes. Els carcinomes ductals són semblants als comedocarcinomes mamaris i són clínicament agressius.

El carcinoma de cèl·lules transicionals de la pròstata es localitza més freqüentment a nivell periuretral. Clínicament s'inicia amb símptomes d'obstrucció i té tendència a disseminar. Els "small cell" prostàtics inclouen cèl·lules petites, rodones i indiferenciades. En el moment del diagnòstic acostumen a ser grans i fàcilment disseminen. El diagnòstic diferencial histològic amb altres tipus de tumors mesenquimàtics com els limfomes o sarcomes de cèl·lules rodones precisarà un estudi immunohistoquímic.

Els tumors mesenquimàtics constitueixen un 0,3% dels tumors prostàtics. Essent les histologies més freqüents el rabdomiosarcoma i el leiomiosarcoma en pacients més joves i més grans respectivament. Aquests tumors creixen localment i sovint són diagnosticats en un estadi avançat, fet que contribueix al seu mal pronòstic. El carcinosarcoma es defineix per la coexistència de carcinoma diferenciat i elements mesenquimàtics malignes. Així segons el component mesenquimàtic tindrem condrosarcomes, osteosarcomes, miosarcomes, liposarcomes, i angiosarcomes. La supervivència mediana és inferior als 2 anys, doncs els elements glandular i estromal poden metastatitzar. Els limfomes primaris són poc freqüents, però conjuntament amb les leucèmies constitueixen les neoplàsies que més freqüentment hi metastatitzen. Els adenocarcinomes de pulmó, el melanoma, el seminoma, el rabdomiosarcoma i el sarcoma granulocític, són altres tumors que metastatitzen a la pròstata. Els tumors de bufeta i els de colon i recte poden afectar la pròstata per extensió directa.

¹ gemació, creixement expansiu focal arrodonit i connectat a la base.

Cal considerar el grau de diferenciació cel·lular, que serà un dels factors pronòstic més important de l'adenocarcinoma. El sistema proposat per Gleason^{64, 65} és el recomanat actualment per la UICC en la classificació TNM de 2002. Aquesta classificació histològica es basa en la multifocalitat del càncer prostàtic i la heterogeneïtat dels patrons glandulars que presenta. Consta, aquest sistema, de dos puntuacions individuals que van de l'1 al 5 i que s'adjudiquen als dos tipus histològics més predominants del tumor. Així una suma de 2 a 4, representarà un tumor ben diferenciat, de 5 a 7 moderadament diferenciat i de 8 a 10 pobrament diferenciat.

Els trets diferencials en la descripció de la histologia de cada puntuació és la següent: En el Gleason 1, les glàndules estan properes, són compactes però individuals, rodones i uniformes amb el marge del tumor ben definit. En passar la puntuació 2, s'observa que les glàndules encara són individuals, rodones, i estan separades per estroma però són menys uniformes i els marges del tumor estan menys definits. El Gleason 3 mostra glàndules individuals i separades però al mateix temps de mides variables i irregulars, i formant masses glandulars amb estructura cribiforme i presentant una manca de definició dels marges tumorals. En canvi en la puntuació següent, Gleason 4, hi ha una fusió de glàndules amb infiltrats cel·lulars lineals i les glàndules són petites presentant una estructura papil·lar. En la darrera puntuació, Gleason 5, les glàndules estan absents i només s'observen cèl·lules atípiques.

En els tumors ben diferenciats s'observa una pèrdua del mioepiteli que envolta normalment les glàndules i aquestes presenten una distensió luminal per mucina (carcinoma col·loide) i poden presentar un patró papil·lar o cribiforme. En els moderadament diferenciats s'observa una anaplàsia nuclear més pronunciada, que passa a ser molt marcada en els mal diferenciats.

1.5. Estadi.

A part de l'estudi histològic, és imprescindible determinar l'extensió de la malaltia per determinar-ne el pronòstic. Els dos sistemes per classificar l'estadi clínic i patològic de la malaltia segons la mida tumoral, la presència de ganglis o de metàstasis, són: el TNM

i la classificació de Jewett. En aquesta darrera, els estadis van de la A a la D amb subclassificacions dins de cada estadi. L'estadi A correspondria a un tumor no palpable trobat casualment en la realització d'una resecció transuretral per una HPB. Es subdivideix en A1, quan el tumor és present com a màxim en el 5% de la mostra i és ben diferenciat (Gleason inferior i igual a 4), o A2 quan afecta a més del 5% dels teixits obtinguts i és un tumor moderadament o poc diferenciat (Gleason superior a 4). L'estadi B, és el tumor palpable però confinat a la pròstata. La subclassificació B1 correspon a aquells tumors d'1,5 cm o menys que només afecten un lòbul prostàtic. En canvi, si és més gran d'aquesta mida o afecta ambdós lòbuls, correspondria a B2. L'estadi C suposa l'afectació extraprostàtica. L'estadi C1 presentaria una afectació de la càpsula però amb marge negatiu, mentre que pel C2 el marge seria positiu i la invasió de les VS correspondria a l'estadi C3. Per classificar la malaltia a distància s'utilitzaria l'estadi D, en el que D1 seria l'afectació microscòpica ganglionar i D2 la invasió d'òrgans a distància. Però la classificació més utilitzada és la TNM (UICC i AJCC), recentment revisada i publicada el desembre de 2002, i que es diferencia de l'anterior revisió per la modificació de l'estadi T2, essent T2a quan hi ha l'afectació d'un únic lòbul, T2b si afecta més d'un lòbul però no els dos i T2c quan afecta els dos lòbuls.

Comparació de la classificacions de l'estadi TNM i Whitmore-Jewett			
TNM		Whitmore-Jewett modificat	
Tumor			
TX	No es troba tumor	*	
T0	Sense tumor	*	
T ^{is}	Ca. in situ		
T1a	Tumor incidental ≤ 5%	A1	Tumor ≤ 5%, Gleason ≤ 4
T1b	Tumor incidental > 5%	A2	Tumor > 5%, Gleason > 4
T1c	Identificat per biòpsia en presència d'elevació de PSA	B0	Identificat per biòpsia en presència d'elevació de PSA
T2a	Palpable o detectable per ECO transrectal, en un lòbul	B1	Palpable en < lòbul, Tumor ≤ 1,5 cm.
T2b	Palpable o detectable per ECO transrectal, en més d'un lòbul però no ambdós lòbuls	B2	Palpable en ambdós lòbuls. Tumor > 1,5 cm
T2c#	Palpable o detectable per ECO transrectal, en ambdós lòbuls		
T3a	Extensió extracapsular	C1	Afectació extracapsular, marges negatius
		C2	Afectació extracapsular, marges positius
T3b	Invasió de vesícules seminals	C3	Invasió de vesícules seminals
T4a	Invasió de coll vesical, esfínter extern o recte	*	
T4b	Invasió de músculs elevadors de l'anus o paret abdominal	*	
Ganglis			
NX	No es coneix malaltia ganglionar		
N0	Sense malaltia ganglionar		
N1	Metàstasi en gangli regional	D1	Afectació microscòpica de ganglis pelvians
Metàstasis			
MX			
M0			
M1a	Afectació de ganglis no regionals	D2	Disseminació fora de la pelvis
M1b	Afectació òssia		
M1c	Altres		

Estadificació del càncer de pròstata. Adaptació de: Principles and Practice of Oncology. De Vita 6a ed. # Revisió 2002. Taula 1.

1.6. Diagnòstic.

1.6.1. Història clínica de la malaltia local.

La clínica de la malaltia variarà en funció de la localització, així l'afectació de la zona perifèrica pot no donar símptomes, mentre que la zona central o de transició pot produir una estenosi de la uretra i per tant una dificultat per la micció amb estrangúria, pèrdua de força del raig miccional i que per efecte retrògrad produiria una inestabilitat del

detrusor traduït clínicament en nictúria, pol·liaciúria, urgència miccional i incontinença. La progressió del tumor cap a vesícules seminals pot causar hematospèrmia. Mentre que la impotència seria produïda per l'afectació de les bandes neurovasculars.

1.6.2. Exploracions.

Un tacte rectal alterat, tot i que subjectiu, ha estat l'exploració inicial en els pacients simptomàtics i la base de l'estadificació d'aquesta patologia. Més acurada és la ecografia transrectal que s'utilitza per dirigir i realitzar biòpsies prostàtiques. No obstant, la seguretat del diagnòstic clínic és poc fiable, amb una discordança entre estadi clínic i postquirúrgic importants. El tacte rectal subestima l'extensió de la malaltia a nivell local i segons les grans sèries quirúrgiques americanes, el 50% dels pacients diagnosticats serien organo-confinats. En referència a les exploracions, la RNM endorectal permet obtenir unes sensibilitats i especificitats per definir l'extensió extracapsular i de vesícules seminals superiors a la ecografia. Així, segons Sanchez-Chapado la sensibilitat i especificitat de la RNM per detectar malaltia extraprostàtica seria de 66 i 85% mentre que la ecografia només estaria en 33 i 77% respectivament; i la sensibilitat i especificitat de detecció de vesícules seminals afectes seria de 75 i 93% per la RNM i de 25 i 82% per la ecografia⁶⁶. Una zona hipoecogènica per ecografia o hipointensa en T2 per RNM seria suggestiu de malaltia a nivell de lòbul perifèric o vesícules seminals. Tanmateix l'extensió extracapsular caldria buscar-la a nivell de base i àpex, com esborrament de l'espai gras entre pròstata i vesícules seminals, i entre conductes ejaculadors, una asimetria del greix periprostàtic o una pèrdua de concavitat de les vesícules seminals.

1.6.3. Concentració de PSA (Antigen prostàtic específic).

El valor de la concentració de PSA o antigen prostàtic específic és una proteasa sèrica regulada per andrògens, membre de la família de les cal·licreïnes. El seu gen codificador es troba en el cromosoma 19q13.4 i la seva transcripció està regulada pel receptor d'andrògens. L'expressió en el càncer prostàtic reflecteix una activitat transcripcional del receptor androgènic. La reducció dels nivells de PSA després de la deprivació

androgènica es produeix per la mort cel·lular però també per la disminució de l'estimulació del receptor androgènic en les cèl·lules que sobreviuen. El PSA es produeix en les cèl·lules acinoses i ductals i es secretat a la llum. És la principal proteïna del líquid seminal (0,5-2mg/mL) i té com substrat a les seminogelines I i II, permetent mantenir el semen líquid abans de l'ejaculació.

El PSA es sintetitza en forma inactiva (preproPSA) de 261 aminoàcids, 17 aminoàcids de la seqüència líder són escindits abans d'alliberar-se als conductes glandulars en forma de proPSA que s'activarà per l'escissió de 7 aminoàcids en l'extrem N. El PSA tindrà un pes molecular de 33 kda i en la seva estructura molecular presenta 5 ponts disulfur intracatenaris i un únic oligosacàrid unit a una asparagina.

Una característica del càncer prostàtic és el trencament de la capa cel·lular i la membrana basals amb la pèrdua de l'arquitectura glandular normal, suposant el pas de PSA a la circulació perifèrica. La utilització del PSA com a “detector” de pacients amb càncer es va confirmar en estudis de començament dels 90 ^{67,68,69,70}. A pesar de tenir poca especificitat, s'accepta com a valor per realitzar biòpsies prostàtiques a partir de 4 ng/ml en sèrum. Tot i així, entre un 20 i 50% de pacients amb malaltia organoconfinada poden tenir valors inferiors ^{71,72,73}.

El PSA que entra a la circulació intacte, ràpidament s'uneix a inhibidors de proteasas, bàsicament l'alfa-1-antiquimotripsina, constituint entre el 70 i 90% del PSA circulant i passant tot el complex PSA-proteïna a un pes molecular de 80-90 kda. No obstant una part patirà un procés de proteòlisi en el plasma seminal i passarà a la circulació sanguínia com PSA lliure. La inactivació proteolítica produïda en el plasma seminal i el pas de proPSA a PSA serà menys eficient en el càncer prostàtic. Així el PSA lliure en el càncer prostàtic estarà disminuït en el sèrum. Podent establir una relació entre PSA lliure i PSA total del sèrum, anomenada “índex de PSA” que estarà disminuïda en el càncer i no en la patologia prostàtica benigna. També en el càncer prostàtic es detecten diferents isoformes de proPSA que podrien suposar un augment de l'especificitat en el diagnòstic.

El PSA varia, s'incrementa amb l'edat, acompanyant a l'augment en la mida de la pròstata. Així, es va introduir el concepte de PSA edat-específic. Entre 40 i 50 anys caldria observar valors de PSA de 0 a 2,5 i cada interval de 10 anys el límit superior es podria incrementar en una unitat, de forma que de 50 a 60 podríem tenir fins 3,5 i de 60 a 70 fins 4,5 ng/ml, arribant a un màxim de 5,5 ng/ml entre els 70 i 80 anys. Xifres per damunt d'aquest valors farien indicar la biòpsia prostàtica. Aquest fet suposaria un avantatge en l'increment de la sensibilitat del PSA en els pacients més joves i també en l'especificitat dels més grans, augmentant doncs la detecció de tumors potencialment curables en homes joves i disminuint-la en edats més avançades per tumors clínicament insignificants. Encara que recentment diversos autors^{74,75} refereixen que per aquest darrers pacients hi hauria un número inacceptable de tumors clínics no diagnosticats. També seria indicació de biòpsia prostàtica l'increment del PSA en el temps (velocitat del PSA) de 0,75 ng/ml o més per any, encara variacions per patologies benignes⁷⁶ podrien reduir el valor d'aquest test i pacients amb valors inferior podrien presentar una recidiva local. En aquest sentit Partin⁷⁷ va observar que 94% de les recidives locals presentaven una velocitat inferior.

Mentre que la densitat de PSA és el valor de PSA dividit pel volum de la glàndula prostàtica, i seria indicativa de biòpsia als 0,15 o per sobre, però caldria tenir en consideració les variacions entre la relació epiteli/estroma que no es pot mesurar al determinar el volum glandular. A més un estudi multicèntric va mostrar que un 50% dels tumors no serien biopsiats si s'utilitza aquest valor com criteri⁷⁸.

Segons informes d'agències d'avaluació tecnològica no existiria suficient acord sobre la evidència científica dels riscos i beneficis per a recomanar el cribratge poblacional del càncer de pròstata^{79,80}. De totes maneres, des de la introducció del PSA diversos autors han documentat la importància d'aquest en el maneig dels pacients amb neoplàsia prostàtica. No es coneix si els beneficis potencials del cribratge reduiran els riscos, cal demostrar encara que el cribratge redueixi la mortalitat relacionada amb el càncer prostàtic. Si que hi ha evidència d'un augment en el diagnòstic de malaltia organo-confínada⁷⁰, i sembla que segons Pound⁸¹ condueix a una reducció en la recidiva bioquímica i clínica. Aquest fet seria atribuïble probablement a que la malaltia detectada

en estadis més precoces presentarà una millor resposta als tractaments o la mateixa detecció en un estadi subclínic, “length-time bias”, podria simular un efecte positiu del tractament. És indiscutible que l’efecte del cribratge porta a una migració de l’estadi en el moment del diagnòstic, per això seria difícilment comparable el resultat d’un tractament en una sèrie de pacients diagnosticats en campanyes de cribratge en front de pacients diagnosticats per sospita clínica. De totes formes un treball recent de Lu-Yao⁸², comparant dues cohorts de pacients de dues àrees dels EEUU, amb diferències significatives entre elles en quant a cribratge i a indicació de tractaments, no va presentar cap diferència en la mortalitat als 11 anys .

Els valors del PSA pretractament tenen un significat pronòstic per la recidiva de la malaltia després dels tractaments, tant per la prostatectomia radical com la radioteràpia. Com conclou Balk⁸³, el valor de PSA sèric total es pot utilitzar com marcador de recidiva, encara que la producció de PSA per l’epiteli prostàtic normal limita la sensibilitat i especificitat del PSA total en sèrum de malaltia organoconfinada, la davallada del PSA lliure i l’aparició d’isoformes de proPSA podria donar més informació en el cribratge per malaltia inicial.

1.7. Tractament.

Les opcions de tractament depenen de l’edat, l’esperança de vida, l’ estadi de la malaltia en el moment del diagnòstic i l’estat general tenint en compte les malalties pròpies de l’edat. Els pacients amb malaltia localitzada i amb més de 10 anys d’esperança de vida tenen com primeres opcions els tractaments radicals que inclouen la prostatectomia o la radioteràpia. De totes maneres la radioteràpia ha estat sovint recomanada a pacients de més edat i amb factors de més risc per a una intervenció quirúrgica. Un altre factor de selecció poden ser les complicacions a llarg termini⁸⁴ .

1.7.1. Expectant o “Watchful waiting”.

Considerant que la malaltia pot tenir una lenta evolució i que altres causes poden produir la mort del pacient una opció és el seguiment del pacient mentre no presenta clínica. Chodak³³ en una metanàlisi de 6 estudis va trobar una supervivència específica

de 87, 78 i 34 % segons el grau de diferenciació 1 2 i 3 respectivament. Fins un 20% dels pacients amb malaltia grau 1 poden tenir metàstasis als 10 anys. En pacients afectats d'adenocarcinoma grau 2, la taxa de progressió arriba a 52 % en 10 anys. Aquest percentatge faria més atractiva una proposta terapèutica activa. No fer un tractament actiu en pacients en què la malaltia no té un impacte sobre la qualitat de vida suposa evitar efectes secundaris, i més si el tractament no suposa un increment de la supervivència o control de símptomes. En contra d'aquest mètode tenim la preocupació que pot suposar pel pacient el fet de no tractar un càncer del que coneixem el diagnòstic. També existirà un risc de que la malaltia progressi, si el pacient viu suficientment, amb augment del PSA, augment de la mida tumoral, i a més poden aparèixer símptomes locals.

1.7.2. Hormonoteràpia.

Huggins i Hodges^{85,86} en 1941, premis Nobel de fisiologia, foren els primers en utilitzar estrògens per inhibir la LHRH produïda a l'hipotàlam i que regula la FSH i LH de la hipòfisi. Aquestes hormones actuen a nivell de les cèl·lules de Leydig i de Sertoli per regular la producció d'andrògens i l'espermatoïtogenesis.

Diferents tipus de tractament hormonal s'han realitzat des deleshores. El DES (dietilestilbestrol) fou el primer utilitzat, però els efectes cardiovasculars, sobretot en la població d'edat amb malaltia cardiovascular prèvia feren precisa la utilització d'altres fàrmacs. L'estradiol és una combinació d'estrogen i mostassa nitrogenada que s'utilitza encara en pacients hormonoindependents.

Els antiandrògens inclouen dos tipus, els d'origen esteroïdal (progestàgens com acetat de medroxiprogesterona, acetat de megestrol i acetat de ciproterona) i els no esteroïdals (flutamida, bicalutamida i nilutamida). Els primers actuen a nivell d'hipòfisi i hipotàlem a més de bloquejar l'efecte de testosterona i dihidrotestosterona, mentre que els segons tenen un efecte estimulador a nivell hipotalàmic amb augment de LH i de testosterona, fet que permet mantenir la potència. Però en monoteràpia el control de la malaltia és inferior a la castració quirúrgica⁸⁷ i al DES⁸⁸. El bloqueig hormonal complet,

antiandrògens no esteroïdes i anàlegs és l'aproximació utilitzada en l'actualitat en indicar un tractament hormonal.

Els anàlegs de LHRH, capaços de produir una castració equivalent a la orquiectomia, causen inicialment un increment en l'alliberació de LH i de testosterona, efecte que podria ser perjudicial en pacients amb malaltia simptomàtica (RAO, compressió medul·lar). Administrant un antiandrogen (flutamida o bicalutamida) es pot evitar aquest fet.

Altres fàrmacs, com el ketoconazol i l'aminoglutetimida inhibeixen la síntesi d'andrògens a nivell adrenal, essent efectius en pacients amb compressions medul·lars o dolors ossis per M1 no subsidiaris de tractar-se amb RDT, tot i que l'efecte és de curta durada.

El tractament neoadjuvant a la cirurgia permet obtenir una disminució de marges positius mentre que no té més efecte sobre el control de la malaltia i altera el resultat de l'estudi patològic. D'altra banda l'hormonoteràpia adjuvant a la RDT permet una disminució del volum blanc prostàtic al voltant del 30%⁸⁹.

El bloqueig hormonal intermitent s'indica en pacients que presenten mala tolerància, permetent en els intervals sense hormones una millora dels símptomes produïts per la medicació.

1.7.2.1. Hormonoteràpia i patologia.

La disminució dels nivells d'andrògens o augment dels estrògens produeix canvis en la glàndula prostàtica normal. Els canvis descrits inclouen l'atròfia dels lòbuls i acins, vacuolització citoplasmàtica, hiperplàsia de cèl·lules basals, metaplàsia escamosa, metaplàsia trancisional i trencament dels acins amb extravasació de secrecions. El tractament estrogènic produeix picnosi, condensació de la cromatina, pèrdua del nuclèol i vacuolització del citoplasma. En casos de deprivació androgènica s'observa un augment aparent en el grau de Gleason, reducció de la mida del nucli i nuclèol, així com

l'aclariment del citoplasma⁹⁰, canvis que són distintius i permeten establir un diagnòstic de certesa d'una manipulació hormonal prèvia. Aquest canvis donen un aspecte histològic de cèl·lula clara que es presenta a més en el carcinoma de la zona de transició, hiperefroide (Gleason 4b), de glàndules escumoses, en anell de segell, leiomioma sarcoma epitelioid i M1 de carcinoma renal⁹¹.

1.7.2.2. Prevenció hormonal.

La influència de l'estat hormonal sembla afectar el risc de patir la malaltia, per aquest motiu es va iniciar un assaig amb un inhibidor de l'alfa-5-reductasa, el finasteride⁹² que no donarà els primers resultats fins el 2004. Els antiandrògens utilitzats pel tractament no són adequats per la prevenció donat els seus efectes secundaris, osteoporosi, sufocacions, inhibició de la libido.

1.7.2.3. Hormonoteràpia i radioteràpia.

L'objectiu de l'HT neoadjuvant és permetre una reducció del volum prostàtic per disminuir l'efecte sobre els teixits sans (bufeta i recte). Diferents autors han mostrat l'efecte sobre el volum d'irradiació per l'HT neoadjuvant^{93,94,95,96}. Un segon objectiu seria potenciar l'efecte de la RDT, així amb una dosi inferior obtindríem una major mort cel·lular. Segons Zietman^{97,98} l'HT neoadjuvant reduiria la dosi necessària per destruir el 50% del tumor de 89 Gy a 42,1 Gy en la regressió tumoral màxima. La reducció dels clons cel·lulars a destruir per la RDT, la inducció d'apòptosi tant per l'HT com la RDT suposa un efecte additiu, i el pas de cèl·lules a fase G0 del cicle cel·lular tindria un efecte "supradditiu"^{99,100,101} tot i que segons Pollack¹⁰² l'HT no sembla tenir un efecte radiosensibilitzador, fet que pot ser concordant amb la revisió de Buttyan¹⁰³ segons qui l'efecte més important del bloqueig androgènic seria la inhibició de l'angiogènesi que condicionaria la reducció del flux sanguini i de l'oxigenació portant a una reducció de la proliferació cel·lular tumoral i la inducció d'apòptosi. Sempre cal considerar els efectes secundaris de l'HT com la disfunció sexual, disminució de la densitat òssia o l'alteració de la funció hepàtica.

Els primers estudis que plantejaven la combinació d'HT i RDT es varen iniciar als anys 60, però fins el 1988 Zagars no va publicar els resultats d'un estudi a l'Hospital M.D. Anderson en que 38 pacients varen rebre RDT més estrògens i 40 RDT exclusivament. Malgrat que no va mostrar cap diferència en la supervivència global als 15 anys que s'atribuí a un increment de les morts intercurrents pels estrògens, la supervivència lliure de malaltia fou significativament superior 63% vs. 36%¹⁰⁴.

Als anys 80 la RTOG va realitzar assaigs amb megestrol i DES com adjuvants, però donada la toxicitat cardiovascular associada es varen incorporar nous fàrmacs¹⁰⁵. L'assaig RTOG 85-31 amb 977 pacients (T1-2N1M0, T3N0-1M0, o pT3N0-1M0) varen ser aleatoritzats per rebre de 65 a 70 Gy més goserelina iniciada durant la darrera setmana de la RDT i continuar de forma indefinida o RDT exclusiva i goserelina en el moment de la recidiva. Als 5 anys la diferència en el control bioquímic fou de 54% vs. 21%, la recaiguda a distància de 27% vs. 37% i la recaiguda local de 23% vs. 37%, totes elles estadísticament significatives. La supervivència global seguia sense modificar-se en tot el grup però si s'observà diferències en el subgrup de pacients amb Gleason 8 a 10¹⁰⁶. El BAC curt fou l'objectiu de l'estudi RTOG 86-10¹⁰⁷. S'administrà dos mesos abans i durant la RDT a pacients amb malaltia localment avançada (T2b-4N0-1M0 i T ≥ 25 cm²). Aquest grup va obtenir una millor supervivència lliure de malaltia (29% vs. 20%) control local (68% vs. 57%), taxa de M1 inferior (35% vs. 46%) i tant la millora del control local com a distància són evidents en pacients amb Gleason 2-7.

L'estudi EORTC 22863 assignava aleatòriament HT goserelina a l'inici de RDT (junt amb 4 setmanes d'acetat de ciproterona) fins 3 anys vs. RDT exclusiva fins 70 Gy, i tenint en consideració que el 91% dels pacients eren T3-4 obtenia amb una mediana de seguiment de 61 mesos, obtenia un control local, una supervivència lliure de malaltia, i una supervivència global de 97%, 75% i 78%, respectivament per la modalitat combinada i 79%, 40% i 62% respectivament per la RDT sola^{108, 109}.

L'estudi de la Universitat d'Umeå, assaig fase III pretenia incloure més de 500 pacients, en dos grups, estadificació ganglionar quirúrgica i RDT vs. el mateix afegint orquiectomia. Després d'incloure 45 pacients per grup, l'estudi fou tancat per observar

en una anàlisi preliminar un millor control en els pacients amb orquiectomia obtenint, amb una mediana de seguiment de 9,3 anys, una supervivència lliure de malaltia de 39% per la RDT exclusiva vs. 69%, la supervivència específica fou de 56% vs. 73% ($p = 0.06$) respectivament ¹¹⁰.

L'estudi RTOG 92-02, fase III comparà en 1554 pacients el BAC curt dos mesos abans i durant la RDT vs. el mateix tractament més dos anys de goserelina. El control bioquímic (46% vs. 21%), la presència de M1 (11% vs. 17%), de progressió local (6,2% vs. 13%) i la supervivència lliure de malaltia (54% vs. 34%) eren significativament millors. L'anàlisi per pacients amb malaltia avançada T3-4 o T2 amb índex de Gleason de 8 ó més, mostraren una millor supervivència específica (90% vs. 86%) i global (80% vs. 69%) en el braç amb HT de llarga durada¹¹¹.

Dos estudis més que combinen RDT i HT estan tancats RTOG 94-13 (1999) i RTOG 94-08 (2000). L'estudi RTOG 94-13 inclou pacients d'alt risc comparant BAC de 2 mesos neoadjuvant en front d'adjuvant durant 4 mesos, en 4 branques en les que s'inclou o no irradiació pelviana (encara que no s'inclou les vesícules seminals en el volum de sobreimpressió). Mentre que l'estudi RTOG 94-08 avalua el BAC curt en estadis inicials (per sota de T3 amb ganglis negatius i PSA inferior a 20 ng/ml).

Recentment¹¹² en una cohort de 110 pacients amb factors de risc mig i alt per recidiva, tractats amb RDT conformada 3D fins 70 Gy i 6 mesos d'HT, la reducció de la concentració d'Hb en més d'1 g/dl durant el primer mes de l'HT fou un factor pronòstic per a la recidiva BQ. El control BQ d'aquests pacients als 3 anys era de 63% si es reduïa l'Hb mentre que es mantenia en 95% si no succeïa.

1.7.3. Prostatectomia radical.

La primera fou realitzada en 1904 per Hugh Hampton Young en el Johns Hopkins Hospital. En 1940 es va instaurar la prostatectomia retropúbica, però no fou fins els anys 80, en què Walsh va descriure el complex venós dorsal amb les implicacions que va

suposar per la preservació de la potència i incontinència. La prostatectomia per via perineal ha ressorgit darrerament donada la millor informació pronòstica a partir del PSA i grau de diferenciació que permetria conèixer quan el risc d'afectació ganglionar és baix, i per tant es pot obviar l'accés quirúrgic abdominal anterior. Per exemple un pacient amb Gleason baix i PSA inferior a 10 ng/ml, tindria un risc d'afectació ganglionar inferior al 5%. La morbiditat perioperatòria és inferior a la prostatectomia retropúbica.

La mortalitat dependrà de l'edat, anant de l'1,5% per sota de 79 anys, fins a 5% per sobre dels 80. En la sèrie de pacients de la Mayo Clinic¹¹³, s'observà una toxicitat rectal del 0,6% i el percentatge de pacients que varen requerir colostomia 0,06, el 0,4% patiren un infart de miocardi i un 1,1% varen presentar trombosi venosa profunda. Les lesions rectals intraoperatòries arriben a l'11% però són reparades en el mateix acte quirúrgic sense complicacions posteriors. Un estudi de Lu-Yao troba un increment de complicacions postcirurgia en la prostatectomia amb l'increment de l'edat¹¹⁴. Pel que fa a la continència, en la sèrie del Johns Hopkins Hospital, 92% mantenien un continència completa, mentre que altres sèries refereixen un 68%. La potència es perd immediatament després de la intervenció, tot i que es recupera en funció de l'edat. Així un 91% dels homes més joves de 50 anys, 75% entre 50 i 60 anys, un 58% entre 60 i 70, i 25% en més grans de 70 anys¹¹⁵. Les tècniques de preservació de bandes neurovasculars permeten conservar la potència mentre que l'afectació de les VS, o la penetració capsular suposarien un empitjorament, ja per requerir una cirurgia més agressiva o per presentar una afectació directe de la malaltia.

1.7.4. Radioteràpia.

Des de finals de segle XIX amb la descoberta dels raigs X per Röntgen (1895), els treballs sobre radioactivitat de Bequerel (1896) i el matrimoni Curie (1898), va suposar el punt de partida de la radioteràpia. En 1913, Coolidge va descriure el mecanisme d'acció d'un nou tub de raigs X, que permetia l'emissió de fotons de 140 kv¹¹⁶. De totes maneres, les radiacions que s'obtenien eren encara de baixa energia i tenien poca penetració. Així tractaments a nivell cutani o fins i tot radioteràpia intraoperatòria¹¹⁷

permetien curar malalties localitzades en la superfície de l'àrea irradiada. L'aparició de les primeres unitats de cobaltoteràpia Canadà (1950), Europa (Itàlia i Espanya en 1952 i 1957 respectivament)¹¹⁸, suposà un avenç important en el tractament de tumors més profunds a partir de raigs gamma procedents d'una font de Cobalt-60, tot i que encara estava lluny d'una òptima dosificació a nivell prostàtic.

1.7.4.1. Mecanismes d'acció. Radiobiologia.

La transferència d'energia al medi biològic serà el mecanisme bàsic pel que les radiacions ionitzants produiran lesions. Les partícules d'energia la cediran a electrons moleculars produint excitacions i ionitzacions. Caldrà distingir tres fases segons el temps. Una primera fase física, en que les excitacions i ionitzacions es produeixen directament per la interacció de les partícules amb els electrons del medi que troben en la seva trajectòria. En la següent fase o fase química, les molècules excitades i ionitzades alliberen l'excés d'energia pel trencament d'enllaços covalents. Aquest fet genera dos molècules amb electrons desaparellats, anomenats radicals lliures que tenen una alta reactivitat química. Com que el 70% del cos humà està constituït per aigua es produiran nombrosos radicals HO· amb efecte oxidant i H· d'efecte reductor. Els àtoms i molècules afectats reaccionaran amb d'altres. La fase biològica suposarà l'expressió de la manca de capacitat de recuperació cel·lular de les lesions produïdes a nivell molecular. Quan s'exposa una cèl·lula als raigs X, es lesiona el DNA i s'altera altres molècules com proteïnes, lípids, carbohidrats. La interacció amb el DNA condueix a trencaments simples o dobles de les cadenes d'àcids nucleics, de forma directa o indirecta per la producció de radicals lliures.

La mort cel·lular es produirà majoritàriament per apòptosi, però també hi haurà altres formes de mort, mort en mitosi quan la cèl·lula no pot completar la citocinesi i entrar en interfase, necrosi i mort programada per mecanismes diferents de l'apòptosi. Els mecanismes de reconeixement cel·lular de les lesions produïdes no són del tot coneguts. La proteïna p53 està implicada en els mecanismes d'apòptosi, mitjançant l'activació de la traducció del gens de les proteïnes Bax i IGF-BP3 que són inductores de l'apòptosi,

activació de proteïnes que indueixen la parada del cicle cel·lular i la reparació del DNA (p21^{waf/cip1}, Gadd45), també s'activa la traducció de proteïnes reguladores de p53.

Les radiacions ionitzants poden induir una aturada o retràs del cicle cel·lular en les fases G1, S, G2. Els mecanismes que permeten la detecció de l'alteració del DNA i la seva reparació en el moment del cicle cel·lular s'anomenen "check-points" o punts de verificació. La manca de reparació del DNA en aquests punts portaria a cèl·lula a l'acumulació de lesions i mort per apòptosi. Gens com l'ATM (ataxia-telangiectasia cromosoma 11q22-23) BCRA1, BCRA2, oncògens com Ras, Myc estarien implicats en la radiosensibilitat. Altres factors importants en la modulació de la radiosensibilitat són les proteïnes del microentorn, com IGF-1, citocines com IL-1, IL-6, TNF-alfa, factors de creixement endotelial VEGF, bFGF, cinases activades per mitogens MAPKs. Altres mecanismes per modular l'apòptosi poden ser les ceramides que actuarien com segon missatger, i també factors que redueixen la presència de radicals lliures a nivell cel·lular i extracel·lular¹¹⁹.

1.7.4.2. Radiobiologia tumoral.

El tumor prostàtic ha estat considerat com radioresistent. La resposta dependria de la dosi total i d'una dosi per fracció alta, tot i que també hi ha tumors amb sensibilitat per dosis baixes per fracció. La relació alfa/beta, quocient del model lineal-quadràtic de Douglas i Fowler, es considera baixa al voltant 1,5, entre 0,8 i 2,2 que és semblant als valors acceptats per teixits sans de proliferació lenta. Això li conferiria una menor importància al temps total de tractament que a la dosi total i a la dosi per fracció¹²⁰. Però la limitació d'aquest fraccionament amb RDT externa vindria condicionada pels teixits sans que si serien sensibles a dosis per fracció altes. Així es plantejaria la següent aproximació terapèutica: mantenir dosis baixes per fracció, per evitar toxicitat de teixits sans que envolten la pròstata, però intentar arribar a una dosi total alta en volums molt petits en els que suposadament estaria el tumor, al mateix temps incrementar la dosi per fracció a nivell del tumor. Kupelian¹²¹ en resultats preliminars troba un control bioquímic i toxicitat comparables en pacients tractats fins a 70 Gy a 2,5 Gy fracció amb IMRT en front de 78 Gy a 2 Gy per fracció amb RDT conformada i planificació 3-D. En la pràctica clínica aquest fet suposaria la necessitat de tècniques com la modulació

d'intensitat, augmentant la dosi per fracció en el tumor en la darrera part del tractament o sobreimpressió tumoral, o mitjançant la braquiteràpia d'alta taxa de dosi.

El temps que triga un tumor en doblar el nombre de cèl·lules és el temps de desdoblament o T_d que depèn de la durada del cicle cel·lular, la fracció de cèl·lules en creixement i la taxa de pèrdua cel·lular. El temps potencial de desdoblament d'un tumor o T_{pot} es defineix com el temps necessari perquè la població cel·lular arribi a ser el doble si no existís pèrdua cel·lular. Segons Haustermans¹²², el T_{pot} mig del tumor prostàtic estaria al voltant de 34 dies, fet implicaria que una prolongació de 6 a 8 setmanes en el tractament no seria perjudicial. L'oxigenació a nivell tumoral és heterogènia a nivell del tumor prostàtic¹²³ i sembla relacionar-se amb l'angiogènesi¹²⁴ i també sembla ser un possible factor amb influència sobre el control de la malaltia¹²⁵.

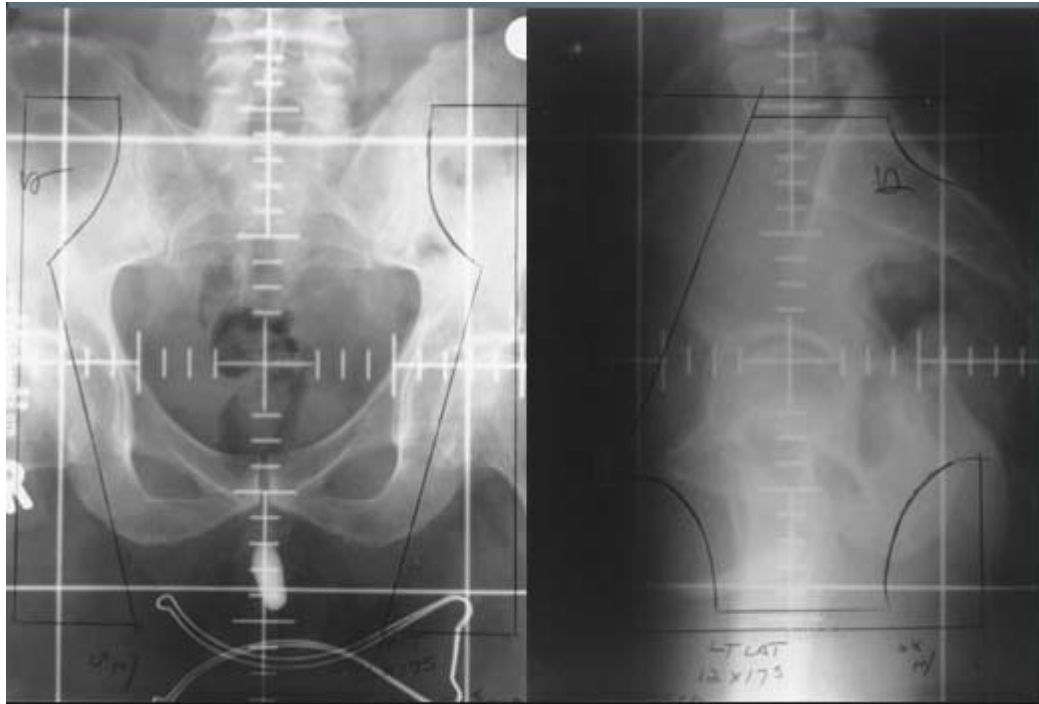
1.7.4.3. Radiobiologia dels teixits sans.

Els efectes aguts dels tractaments són causats per la supressió transitòria de la proliferació cel·lular en teixits amb un recanvi o "turnover" cel·lular alt, com la mucosa digestiva. El temps per que succeeixi la lesió és el que es requereix per la maduració de les cèl·lules basals per passar a cèl·lules funcionals no proliferatives. Els efectes aguts depenen de la reparació de lesions subletals entre fraccions, l'augment de cèl·lules que passen de G_0 al cicle cel·lular, la disminució del temps del cicle cel·lular, i la repoblació de la regió irradiada per cèl·lules migrades dels teixits sans envoltants. La majoria de les vegades la dosi limitant de la toxicitat és la que produeix efectes tardans, tot i que no està clar que es correlacioni amb l'efecte agut. Els efectes tardans de la RDT es poden agrupar en: efectes tardans en àrees i òrgans irradiats, dins del camp d'irradiació, carcinogènesi i teratogènesi. S'accepta que la gravetat dels efectes tardans depèn de la quantitat i qualitat de la radiació, radiosensibilitat intrínseca, volum irradiat, altres teràpies que poden incrementar la toxicitat de la RDT, l'edat i les condicions mèdiques del pacient, problemes mèdics que poden augmentar la toxicitat en localitzacions específiques, factors genètics que condicionen la radiosensibilitat cel·lular intrínseca¹²⁶. A nivell del tub digestiu la RDT causa el trencament de la barrera epitelial i inflamació de la mucosa seguit de fibrosi progressiva de la paret intestinal i vasculopatia. Aquests

fets serien secundaris a un augment de permeabilitat i extravasació de plasma, disminució de la fibrinolisi amb aparició de dipòsits de fibrina, increment de citocines que estimulen la inflamació i l'increment de procoagulants que indueixen la producció de trombina. A més, segons Paris¹²⁷, l'apòptosi a nivell de les cèl·lules endotelials dels vasos seria el primer pas de la lesió a nivell del budell. Diferents estudis de radiosensibilitat en cultius primaris de fibroblastes proposen una correlació de la radiosensibilitat "in vitro" i "in vivo", encara que la variabilitat dels assaigs clonogènics fa difícil la comprovació.

1.7.4.4. Radioteràpia externa.

Bagshaw en 1956, a la Universitat de Stanford, va introduir l'accelerador lineal pel tractament del càncer de pròstata¹²⁸. Posteriorment diversos estudis retrospectius^{129,130} previs a l'era del PSA, van mostrar un control de la malaltia equivalent al tractament quirúrgic en pacients amb malaltia localitzada i factors que contraindicaven la cirurgia. Els resultats més extensos amb seguiment de 15 anys foren publicats en el "Patterns of care study"¹³¹. Fins la utilització de planificadors en tres dimensions (3-D) i les simulacions per TC, la planificació del tractament suposava una simulació mitjançant radiografies ortogonals a nivell de pelvis major i pelvis menor per localitzar l'isocentre. La introducció del TC¹³² va suposar un avenç en la concepció de la planificació del tractament. Pilepich¹³³ i col·laboradors varen demostrar que la informació aportada per aquesta exploració suposava un canvi en els camps de tractament, amb un augment de la mida en el 53% dels pacients amb afectació de les vesícules seminals. Zelefsky¹³⁴ va proposar la el tractament en decúbit pron per allunyar el major volum possible de recte de les dosi que rep la pròstata, aquest avantatge no fou observat en una sèrie més petita de pacients¹³⁵.



Radiografies ortogonals de camp pelvià, per radioteràpia convencional. Camps anteroposterior (esquerra) i laterals (dreta). Extret Horwitz, External Beam Radiation Therapy for Prostate Cancer *CA Cancer J Clin* 2000;50:349-375. Figura 5.

En el nostre país, fins fa poc, com diu Casas¹³⁶, la radioteràpia patia un cert desconeixement fruit de la seva mancança, tant d'aparells adequats com d'una deficient formació durant els estudis universitaris. Espanya i Catalunya eren deficitàries en aparells de tractament, fins l'inici dels anys noranta no començà l'impuls a nivell institucional. Així de 1991 fins 1995, 10 unitats de tractament foren instal·lades a Catalunya, tot i que 5 eren reposicions d'aparells obsolets¹³⁷.

Cal considerar dos possibilitats de radioteràpia externa pel càncer prostàtic: radioteràpia postoperatoria que podria ser adjuvant o terapèutica, i la radioteràpia radical o exclusiva que en malaltia localment avançada s'acompanyaria de tractament hormonal. La radioteràpia adjuvant té com finalitat l'esterilització de cèl·lules residuals en el llit quirúrgic que podria ser l'origen de recidives locals i disseminació secundària. Cal tenir en consideració que la probabilitat de infraestadificació clínica respecte a la patològica s'incrementa a mesura que ho fa l'estadi¹³⁸, i cal considerar factors pronòstic per a la recidiva de la malaltia (afectació extracapsular, invasió de vesícules seminals i localització¹³⁹, invasió perineural¹⁴⁰). La irradiació terapèutica s'indica si es produeix

una recidiva bioquímica amb positivitat o no per cèl·lules malignes a nivell de la unió uretro-vesical havent descartat la presència de malaltia a distància, o si existeix una confirmació de la recidiva local.

La introducció de nous avenços tècnics durant els anys vuitanta i noranta, la simulació i planificació en 3-D, els histogrames dosi-volum, la conformació del feix inicialment amb motlles d'aliatge o darrerament els col·limadors multifulles incorporats als capçals dels acceleradors lineals¹⁴¹, ha permès reduir la dosi a teixits sans. Al mateix temps, diversos estudis qüestionaren el tractament per la persistència de biòpsies positives (23-93%)^{142,143,144,145,146,147} després de radioteràpia, i tot i que el significat continua incert la positivitat biòpsica es considera com un factor pronòstic per a la recaiguda de la malaltia¹⁴⁸ i es redueix en incrementar la dosi administrada^{149,150}.

Diversos autors^{151,152} refereixen un increment del control bioquímico en “escalar” la dosi administrada. Kupelian¹⁵³ en una sèrie retrospectiva observà un control bioquímico comparable entre pacients als quals es realitza prostatectomia o radioteràpia radical però amb dosis iguals o superiors a 72 Gy. A més, Zelefsky¹⁵⁴ observa un increment del control bioquímico amb una reducció d'efectes secundaris en comparar la RDT conformada 3-D amb la RDT amb modulació d'intensitat del feix d'irradiació o IMRT. Aquesta darrera tècnica permet reduir la dosi administrada a teixits sans al mateix temps que pot augmentar en el tumor.

1.7.4.5. Braquiteràpia.

La primera aplicació fou realitzada per Pasteau i Degrais a Paris en 1909¹⁵⁵, col·locant radi dins la uretra prostàtica d'un pacient. En 1917, Barringer del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center de Nova York, va publicar en el Journal of American Medical Association l'accés via transperineal que és la utilitzada en l'actualitat¹⁵⁶. No va ser fins 1972 que Wihtmore va aportar la seva experiència amb Iode-125 i fins 1977 que Chassagne va introduir les tècniques de càrrega diferida amb Iridi-192¹⁵⁷. Hi ha dos tipus d'implant: el permanent realitzat majoritàriament amb Iode-125 que arriben a

donar 140 Gy al voltant de la pròstata a baixa taxa de dosi, i l'implant temporal realitzat amb Iridi-192 d'alta taxa. La indicació per a implants permanents de Iode-125 precisa d'una malaltia localitzada amb un volum prostàtic reduït, símptomes urològics previs lleus i és també el tractament exclusiu. L'implant temporal s'utilitza com sobreimpressió en 2 ó 3 aplicacions, sovint en malaltia més avançada localment. Els resultats a 10 anys per malaltia localitzada suposen al voltant del 90 % de control bioquímic.

1.7.5. Criocirurgia.

La criocirurgia fou utilitzada pel tractament del càncer prostàtic des dels anys 1960¹⁵⁸, però no guanyà acceptació per les altes taxes de toxicitat. La introducció de noves tècniques ultrasonogràfiques per localitzar la pròstata va propiciar la realització d'aquest tractament durant els anys 1990. Inicialment, es va introduir com rescat per els pacients que havien realitzat RDT¹⁵⁹ i posteriorment com tractament per malaltia local, però encara no es disposa de resultats a llarg termini.

1.8. Control de la malaltia.

Els valors de PSA posttractament permeten avaluar les respostes, encara que aquest fet és més evident en pacients tractats amb cirurgia radical, en els que el PSA detectable faria pensar en la presència de malaltia i si aquest fet succeeix abans dels 2 anys, segons Pound¹⁶⁰ la recidiva més probable seria a distància. De totes maneres, segons el mateix autor⁸¹, la mediana de recidiva clínica després de la bioquímica estaria en 8 anys, sense altres tractaments i des de la recidiva clínica fins a la mort la mediana de temps estaria en 5 anys. Un increment ràpid del PSA (temps de desdoblament inferior a 10 mesos), seria predictor d'una recidiva clínica propera.

En referència al valor absolut després de la radioteràpia caldrà tenir en consideració l'evolució posterior. En aquest cas el PSA més baix posterior al tractament o PSA nadir té una correlació important amb la probabilitat de recidiva^{161,162}. Encara que s'ha descrit elevacions transitòries en pacients tractats amb braquiteràpia i que no han mostrat una recidiva de la malaltia^{163,164}.

El seguiment recomanat pel pacient amb diagnòstic de càncer de pròstata suposa la determinació de PSA en sèrum cada 3 mesos el primer any. El PSA postprostatectomia hauria d'estar al voltant de 0 ng/ml, mentre que per la radioteràpia externa exclusiva s'acceptaria al voltant d'1 ng/ml. La davallada del PSA després de la RDT és progressiva durant el primer any fins arribar a un mínim o PSA nadir. L'elevació per sobre d'aquest valor portarà a descartar la progressió de la malaltia. Diversos models matemàtics han estat ideats per categoritzar la magnitud i la velocitat d'elevació del PSA per establir i identificar grups de risc^{165,166,167,168}. La interpretació dels canvis postirradiació del PSA i el curs de la malaltia ha estat discutit^{169,170,171}, també la correlació amb la evolució clínica és dispersa^{172,173,174}. Diferents autors han utilitzat diversos valors absoluts del PSA postirradiació com punt de tall per a la recidiva bioquímica. Així Critz¹⁷⁵, va utilitzar el valor de 0,5 ng/ml, Blasko^{176,177} el valor d'1 ng/ml, i finalment Hanks¹⁷⁸ i Horwitz¹⁷⁹ utilitzaren l'1,5 ng/ml.

Però donat que hi ha fluctuacions del PSA sense arribar a un augment de forma constant del seu valor, es va formular el consens de la American Society of Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO), en què es demana tres elevacions successives i la data de recidiva ha de ser el punt mig entre el nadir PSA i la primera de les tres elevacions consecutives.

Perez i cols.¹⁸⁰ compara la recaiguda bioquímica segons el consens de la ASTRO o una elevació per sobre d'1 ng/ml i correlaciona el PSA preradioteràpia amb el PSA nadir posterior al tractament en 466 pacients amb tumors localitzats T1-T3 sense hormonoteràpia i tractats durant el període 1987-1995. Troba una correlació entre el nadir PSA postirradiació i la recidiva bioquímica. La taxa de recaiguda bioquímica als 5 anys pels T1-2 és de 5% si el PSA nadir era de 0,5 o inferior, passa al 20% entre 0,6 i 1 ng/ml arribant al 40-80% per nivells superiors. En l'anàlisi multivariant el factor pronòstic més important per a la recidiva bioquímica és el PSA nadir (1 ng/ml), el PSA pretractament i la utilització de simulació 3-D i conformació.

De totes formes, Vicini¹⁸¹ recomana controlar els pacients que presentant factors de bon pronòstic previs a la RDT i que mostrin un increment del PSA per sobre d'1 ng/ml, mentre que els pacients amb valors per sobre de 3 ng/ml tindrien un risc elevat de malaltia clínica. En estudis^{182,183,184} recents, el temps de doblament del PSA entre 6 mesos i 1 any s'ha observat en pacients amb alt risc de recidiva de la malaltia després de la recaiguda bioquímica. Fins i tot el darrer estudi trobà que el temps de doblament del PSA té un efecte predictor en la mort específica per malaltia.

La deprivació androgènica produeix una davallada molt important del PSA, fins i tot amb malaltia disseminada. L'elevació del valor de PSA durant l'HT indicarà la presència de malaltia hormonoindependent, que no serà més que una adaptació de les cèl·lules que estimulen l'activitat transcripcional del receptor androgènic, fet que suposa un augment de la probabilitat de recidiva clínica. Una teràpia de segona línia en aquest moment podria reduir l'estimulació del receptor androgènic encara que no necessàriament el creixement tumoral. No obstant, es considera que si la reducció del valor del PSA és superior al 50% hi ha un increment de la supervivència^{185,186,187}

1.9. Toxicitat.

El factor limitant del control del càncer és la toxicitat dels teixits sans. En oncologia radioteràpica hi ha diferents tècniques que persegueixen una disminució dels efectes secundaris. Així canvis de fraccionament, reducció de volums, utilització de braquiteràpia poden permetre mantenir un mateix control de la malaltia amb una toxicitat inferior. A més la recollida dels efectes tardans és necessària per poder establir l'impacte terapèutic del tractament.

La morbiditat urinària i digestiva, tant aguda com crònica, sembla baixa pel que fa als graus 3 i 4 de l'escala de la RTOG segons Ljung i cols.¹⁸⁸. Recentment s'ha establert la diabetis com un factor important en la toxicitat de la radioteràpia amb un augment de la toxicitat aguda i d'aparició més ràpida¹⁸⁹. Quan es compara la toxicitat quirúrgica i la radioteràpica, els pacients sotmesos a radioteràpia tenen més disfunció digestiva, mentre

que els tractats amb prostatectomia tenien més símptomes urològics i de disfunció sexual¹⁹⁰.

1.9.1. Mètodes per registrar i informar la toxicitat. Escales de toxicitat.

L'avaluació dels efectes tardans és imprescindible després de la radioteràpia per apreciar realment l'impacte terapèutic del tractament escollit. L'avaluació de la toxicitat tardana ha tingut històricament un caràcter descriptiu que es limitava a la regió propera al volum irradiat. És evident que les estratègies utilitzades per tractar el càncer inclouen diferents combinacions de radioteràpia, quimioteràpia, hormonoteràpia i cirurgia. Les escales utilitzades inclouen adaptacions de classificacions desenvolupades inicialment per efectes aguts de la WHO i RTOG. La estandardització de les escales de la EORTC i RTOG va portar a confeccionar la escala LENT/SOMA¹⁹¹.

Segons S. Koscielnny¹⁹² és més adequat descriure els efectes tòxics tardans de forma actuarial que no pas amb la incidència causa-específica doncs les complicacions i la mort són sovint esdeveniments excloents. El biaix del mètode actuarial es produeix en assumir que la freqüència de complicacions és la mateixa pels pacients morts que pels que encara estan vius. Segons Kramar¹⁹³ només un 15% de 88 estudis clínics publicats a les dues revistes específiques de més difusió i factor d'impacte en radioteràpia (*International Journal of Radiation Oncology Biology and Physics* i *Radiotherapy and Oncology*) en 1999, representaven la toxicitat de forma actuarial. D'altres insisteixen en que aquesta presentació valora en excés la toxicitat respecte a la prevalença en un moment determinat¹⁹⁴.

1.9.2. Toxicitat i edat.

La proporció de pacients d'edat superior als 60 anys en un servei de radioteràpia està al voltant del 60%, un 40% seria més gran de 65 anys, mentre arriba al 15 % els pacients per sobre de 75 anys i al 3% per sobre de 85^{195,196}. La distribució per estadis de la malaltia segons Yancik¹⁹⁷ i la supervivència dels pacients que han rebut un tractament "menys apropiat"¹⁹⁸ no recolzen la realització de tractaments menys agressius en

pacients de més edat. L'esperança de vida dels individus en països desenvolupats que arriben als 70-75 anys està entre els 10 i 15 anys i per una persona de 85 anys es pot preveure de 5 a 6 anys ¹⁹⁷.

Així la progressió tumoral per un tractament no adient pot afectar de forma substancial la qualitat de vida i també la durada d'aquesta. Per aquests motius un tractament amb finalitat curativa semblaria la millor opció per pacients d'edat avançada amb malaltia localitzada. Però hi ha la creença generalitzada que en la gent gran la tolerància dels teixits sans estaria disminuïda. Aquest argument aniria a favor de reduir dosis, ajustar marges, fins i tot deixant malaltia fora, o fer un tractament purament pal·liatiu. Baumann¹⁹⁵ afirma que la morbiditat i la disfunció del teixit sa que envolta el tumor, augmenta en augmentar l'edat i això es veurà influenciat amb la coexistència d'altres malalties^{199,200}. Però aquest fet no implica que l'edat cronològica per si mateixa afecti la tolerància¹⁹⁶. Tres estudis^{201,202,203} utilitzant fibroblastes "in vitro" i altres sobre toxicitat de teixits sans en models animals^{204,205} no indiquen un augment de la radiosensibilitat amb l'augment de l'edat. Dos estudis de Bentzen^{201,206} en pacients mastectomitzades i sotmeses a radioteràpia postoperatòria no mostraren augment de la fibrosi subcutània, telangièctasis, edema braquial o fibrosi pulmonar per sobre dels 60 anys.

Olofsen-van Acht²⁰⁷, estudiant l'efecte de la radiació en el budell de 20 rates joves i 20 velles, no va trobar diferències significatives a nivell histològic. En l'estudi de Turesson²⁰⁸ l'edat no fou un factor predictiu per les reaccions cutànies agudes ni tardanes. Pignon²⁰⁹ no detectà cap impacte de l'edat sobre 1208 pacients tractats amb radioteràpia exclusiva o en combinació amb quimioteràpia o cirurgia en 6 assatjos de la EORTC per un càncer de pulmó o esòfag. Els efectes aguts no foren diferents en pacients joves i grans, tot i que si hi havia una tendència a una major pèrdua de pes en pacients de més edat. A més 40 % dels pacients estaven lliures de toxicitat tardana als 4 anys i això era independent de l'edat. Només l'esofagitis grau II fou més freqüent en pacients més grans. La supervivència ajustada pel tumor primari tampoc fou diferent entre els diferents grups d'edat. L'estat general seria segons aquest estudi, el millor criteri per a la selecció dels pacients a tractar amb una finalitat radical.

Altres estudis a nivell de cap i coll ²¹⁰ en 1589 pacients i 1619 afectes de tumors pelvians²¹¹ també dins d'estudis de la EORTC, van a favor d'aquesta línia. El primer no va trobar diferències objectives ni per la mucositis aguda ni per la pèrdua de pes. Tot i que els pacients amb més edat i pel mateix grau de mucositis presentaven una pitjor tolerància subjectiva. No varen trobar tampoc diferències pel que fa al control local de la malaltia, supervivència i toxicitat tardana als 5 anys.

En l'estudi de tumors pelvians les náusees, deteriorament de l'estat general i les reaccions cutànies agudes foren més freqüents en pacients joves, mentre que la diarrea i la simptomatologia urològica aguda no depenia de l'edat. La disfunció sexual si fou significativament major en els pacients més grans. Sense tenir en compte les disfuncions sexuals, no es va objectivar diferències segons l'edat per la toxicitat tardana als 5 anys. El control local del tumor i la supervivència no depenien de l'edat, excepte una millor supervivència pels pacients joves amb càncer rectal.

Les conclusions dels tres estudis esmentats coincideixen en que l'edat no és un factor d'exclusió per a la indicació de radioteràpia amb una finalitat radical. Sembla evident que la resposta tumoral i la toxicitat dels teixits sans dependrà del tipus de tumor, tipus de pacient i també del tipus de tractament. Una crítica evident a aquests estudis és que el disseny no seria l'adequat per avaluar el factor edat, o com a mínim no era la finalitat de l'estudi. Però si bé, és possible que hi hagi factors de confusió no tinguts en compte, el nombre de pacients és prou gran com per considerar una distribució homogènia dels mateixos en els diferents grups d'edat. També cal considerar que el seguiment i la inclusió dels pacients dins dels protocols de la EORTC fou prou estricte per avaluar els factors estudiats (edat i toxicitat). La manca de diferència en les toxicitats tampoc seria atribuïble a un tractament d'agressivitat inferior en les pacients més grans, ja que a més no s'observa diferències en el control de la malaltia, ni en la supervivència. És evident que existeix un biaix de selecció dels pacients segons el "performance status". Els pacients inclosos encara que grans tenien un bon estat general. De totes maneres la proporció de pacients més grans de 70 anys fou de 12%, 23 % i 9% per l'estudi de cap i coll, pelvià i toràcic respectivament. Aquests percentatges són inferiors als que caldria esperar per la incidència de la malaltia per les edats més avançades. En tots els estudis

existeix una selecció per edat que sovint és un criteri d'exclusió. L'edat pot ser el factor que determina la decisió terapèutica.

1.9.3. Toxicitat urinària.

L'afectació de la funció urinària sobre la bufeta és un efecte secundari freqüent en les irradiacions per neoplàsies de la pelvis. Hi ha una fase aguda que es desenvoluparà durant el tractament i que durarà unes quantes setmanes després d'acabar aquest. Durant aquesta fase aguda la cistoscòpia mostraria un edema, eritema i augment de la vascularització que estarà associat a una disminució de la capacitat de la bufeta urinària. En l'estudi histològic s'observa que l'eritema inicial és causat per la hiperèmia, que condicionarà una resposta inflamatòria local amb edema, infiltració limfocítica fins degeneració de l'uroteli i presència d'atopies cel·lulars. També s'hi poden trobar úlceres. Les alteracions descrites podrien arribar fins un període de 4 mesos posteriors al tractament.

Després seguirà una fase latent que és dosi depenent i que pot arribar a més de 10 anys²¹², per això l'avaluació de la toxicitat als 5 anys podria estar infravalorada. A diferència dels efectes aguts, la toxicitat tardana seria progressiva i irreversible²¹³. L'aspecte de la mucosa seria pàl·lid amb presència de telangièctasis, i també amb presència ocasional d'àrees hiperèmiques i edematoses, ocasionalment sagnat focal i en casos més avançats és possible trobar-hi focus de necrosi i calcificacions. A nivell histològic es poden observar endarteritis obliterant, fibrosi i atròfia tot i que pot persistir els infiltrats inflamatoris i les úlceres.

La simptomatologia serà la mateixa pels efectes aguts i pels tardans. Consistirà en un augment de la freqüència urinària, amb nictúria, disúria i pol·liaciúria secundaris a una disminució de la capacitat de la bufeta. La patogènia de l'alteració funcional, no està encara clara. Segons Dörr i col·laboradors²¹⁴ les alteracions dels nivells de prostaglandines estarien implicades en els efectes aguts. També una alteració de la barrera urotelial i de la funció de les cèl·lules de l'epiteli urotelial hi estarien presents, encara que morfològicament no hi hauria denudació de l'uroteli. En canvi per les

seqüeles tardanes si que hi haurà una alteració morfològica amb àrees denudades i altres hiperproliferatives. Anàlisis detallades de dades clíniques²¹⁵ i experimentals²¹⁶ indiquen un component seqüencial en els efectes tardans. La intensitat i també la durada dels efectes aguts influenciarien de forma significativa les manifestacions tardanes.

Ray²¹⁷, en estudis dels anys 70, en pacients tractats per una neoplàsia de prostàtica amb finalitat radical fins 70 Gy, va trobar disúria i hematúria lleu i moderada en uns percentatges de 18 a 40, però només del 0.8 al 8.3% varen desenvolupar disúria i hematúries greus, i d'un 3,4 a un 9% van tenir estenosi o obstrucció uretral com presentació tardana. Dosis inferiors a 70 Gy, no es correlacionarien segons Perez²¹² amb la toxicitat tardana però sí per sobre d'aquest valor²¹⁸. Els avenços en la tècnica, utilitzant RDT conformada permetrien reduir la toxicitat fins l'1%, segons Fukunaga²¹⁹.

1.9.4. Toxicitat rectal.

La irradiació pelviana s'associa a canvis morfològics en l'epiteli superficial, glàndules i estroma de la làmina pròpia en la mucosa rectal. Els canvis histològics i endoscòpics que es produeixen en la primera part del tractament, s'estabilitzen o es redueixen en la darrera part, encara que persisteixen o progressen els símptomes clínics²²⁰. Coia i cols²²¹ en estudiar les alteracions patològiques produïdes per la radiació a nivell rectal, trobaren fibrosi, insuficiència vascular amb àrees d'ulceració i estenosi. La mucosa presenta àrees amb telangièctasis i té un aspecte pàl·lid. Microscòpicament els canvis més importants es troben en la submucosa amb fibroblastes atípics, proliferació de col·lagen, estretament de les parets de les arterioles i presència de vasos que formen les telangièctasis. L'estudi endoscòpic de Wachter²²² en 44 pacients tractats amb RDT conformada amb una mediana de seguiment de 29 mesos posttractament, mostra la presència de lesions de la mucosa rectal en pacients asimptomàtics. Va observar que les àrees de mucosa rectal de la paret anterior que varen rebre el 100% de la dosi (66 Gy a 2 Gy), presentaven més freqüentment una mucosa congestiva i més telangièctasis.

Dewit i cols.²²³ en una revisió d'un període de 20 anys en pacients tractats per neoplàsia prostàtica trobaren una incidència d'efectes intestinals aguts moderats del 6 fins el

37,5% i només del 0 al 10% d'aturades del tractament per toxicitat. Pilepich i cols²²⁴ reportaren una toxicitat persistent després d'un mes de la radioteràpia en un 30 % en 526 pacients de dos estudis aleatoritzats, alterant la qualitat de vida només en 2% dels casos. La toxicitat aguda grau 2 o inferior (escala RTOG/EORTC) avaluada durant el curs de la radioteràpia^{225,226} assolí el 90-95 % dels pacients. Tot i que aquests símptomes foren transitoris.

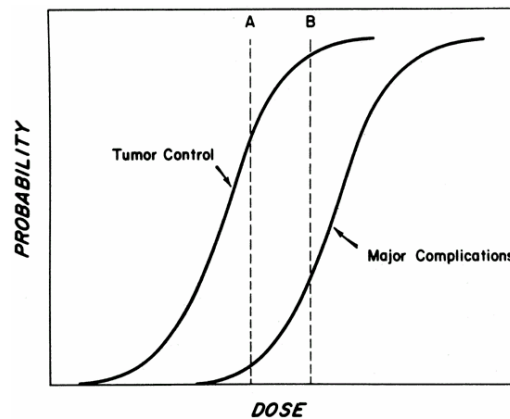
En les irradiacions pelvianes, els efectes tardans a nivell de la paret rectal anterior constitueixen un factor limitant de la dosi administrada al tumor. Dewit i cols.²²³ trobaren una incidència crua de colostomia que anava del 0 al 6%. Hanks²²⁷ va trobar que un 2,5% dels pacients varen requerir cirurgia per toxicitat secundària a radioteràpia. La complicació més freqüent en la radioteràpia externa és el sagnat rectal intermitent que arriba a més del 20% en funció de la dosi i de la tècnica emprada^{228,229}. Dosis inferiors a 70 Gy, ocasionarien amb més probabilitat una toxicitat moderada grau 2 (EORTC/RTOG) o inferior²²⁷.

1.9.5. Toxicitat i variabilitat.

L'expressió dels efectes secundaris als tractaments és sovint diferent segons els pacients. Aquest fet s'observa en tractaments de tipus estàndard amb un fraccionament convencional. Els estudis de Turesson^{208, 230} i Geara^{231,232} van evidenciar la presència de diferències en la radiosensibilitat individual. La variabilitat de la resposta segons Bentzen i Overgaard²⁰⁰ no s'explica només per si mateixa, i obeeix possiblement a la combinació de diversos processos estocàstics o probabilístics. Hi ha característiques pròpies del tractament, com la dosi total, la dosi per fracció, la taxa de dosi o la durada total del tractament, que seran els factors determinants de la toxicitat. Però a més caldrà tenir en compte les interaccions d'altres tractaments hormonoteràpia o cirurgia prèvia, i factors propis de l'individu. Wachter²²² observà la presència del mateix grau d'alteracions de la mucosa rectal en pacients simptomàtics i asimptomàtics, atribuint la manca de clínica a factors individuals. També Eifel²³³ en un estudi sobre pacients irradiades a nivell pelvià per una neoplàsia de cèrvix, va evidenciar una major toxicitat intestinal en pacients fumadores.

1.10. Índex terapèutic.

Un dels principals índex d'avaluació dels tractaments en oncologia, descomptant els de supervivència, és l'índex terapèutic, o sia, la relació entre l'eficàcia i la morbiditat. L'índex terapèutic fou definit per Goodman i Gilman²³⁴ com la relació entre els efectes desitjables i no desitjables del tractament. En l'experimentació animal aquest concepte es refereix a la relació entre la dosi letal pel 50% dels individus i la dosi efectiva pel 50% dels individus. En medicina clínica s'utilitza la relació entre la dosi tòxica i la dosi efectiva. En oncologia la separació de les corbes sigmoïdes representarà gràficament l'alteració o manipulació d'aquest índex. Així, el possible benefici d'un canvi de tractament sempre ha de considerar de forma simultània els efectes sobre la resposta tumoral i el efecte sobre els teixits sans. Quan augmenta la dosi de radiació, hi ha una tendència a una millor resposta tumoral però també un increment en la toxicitat. Generalment es considera una relació sigmoïde entre la dosi i la resposta del tumor, mentre que per la toxicitat, l'increment de la dosi arribaria a una dosi d'intell a partir de la que la toxicitat es consideraria inacceptable. Afegir drogues citotòxiques, o hormonoteràpia reduiria la dosi per obtenir un mateix efecte sobre el tumor, però també suposaria un increment en la toxicitat. L'índex terapèutic suposa una anàlisi del cost-benefici d'un tractament. Com diu en Gordon Steel, <l'índex terapèutic és "el nom del joc" en el tractament curatiu del càncer>²³⁵.



La probabilitat de control de la malaltia i de produir toxicitat presenten corbes sigmoides. L'índex terapèutic es trobaria entre A i B, cal augmentar la dosi per controlar la malaltia amb la mínima toxicitat possible. L'increment de la dosi, en la mesura en que augmenta la probabilitat de control de la malaltia, augmenta també la probabilitat de toxicitat. Figura 6.

Emani²³⁶ i cols. varen presentar les dosis de tolerància (TD) pels teixits sans, en les que s'observa un 5% i un 50% d'efectes greus. Les dosis per una proctitis greu estarien al voltant de 60 i 80 Gy respectivament, per un volum de 100 cm³. El budell prim presentaria una toxicitat greu en el 5% dels casos si s'irradia el 33% del volum a 50 Gy o el 100% a 40 Gy. I la toxicitat arribaria al 50% a dosis de 60 i 55 Gy pel 33 i 100% respectivament. La bufeta urinària tindria un 5% de complicacions greus a dosis de 80 Gy i 65 Gy en irradiar un volum del 66 i 100 % respectivament, mentre que la toxicitat assoliria un 50% amb dosi de 85 Gy i 80 Gy per aquests mateixos volums.

JUSTIFICACIÓ i HIPÒTESI

2. Justificació i Hipòtesi.

L'ésser humà té una vida limitada a un període de temps proper a la centena d'anys. Darrerament en els països desenvolupats aquesta edat és assolida per un nombre més gran de ciutadans. Tanmateix l'edat en què es decideix realitzar o no un tractament curatiu (quirúrgic o radioteràpic) amb finalitat radical es situa sovint al voltant dels 70 anys. El risc de mort en l'adult s'incrementa en funció de l'edat i també de la presència de malalties associades o comorbiditat. En la pràctica diària, trobem cada vegada més pacients d'edat elevada. Aquests pacients poden veure reduïda la possibilitat d'un tractament radical per la probabilitat d'un increment en la toxicitat o una pitjor tolerància. D'altra banda la representació en assatjos de pacients amb edat avançada, superior als 65 anys, és escassa²³⁷. Sovint per esperar una mala tolerància i un benefici terapèutic minso. Durant molts anys una de les opcions en el maneig dels pacients amb càncer de pròstata ha estat el tractament expectant o "wachtful waiting"^{238,239}. És evident que amb una esperança de vida entre 70 i 75 anys, determinats països es plantegen no poder assumir el cost d'aquest tractament. Però donat que l'esperança de vida s'incrementa progressivament, no tractar un càncer de pròstata als 70 anys pot suposar haver de tractar una malaltia metastàtica després de 5 anys, amb una despesa en recursos socio-sanitaris elevada i un important disconfort per al pacient.

A) La toxicitat en la irradiació dels pacients diagnosticats de neoplàsia de pròstata de més edat no és diferent dels més joves.

B) L'índex terapèutic no és diferent en pacients d'edat inferior o superior a 70 anys.

OBJECTIUS

3. Objectius.

1) General:

- Avaluar de forma prospectiva la morbiditat de la radioteràpia en el càncer prostàtic en pacients d'edat avançada amb planificació 2-D en la pràctica clínica.

2) Específics:

- Quantificar l'índex terapèutic.
- Avaluar la diferència de l'índex terapèutic entre pacients d'edat inferior o igual a 70 anys i superior.
- Avaluació de la influència en la toxicitat de factors relacionats amb el tractament radiant.
- Avaluació de la influència en la toxicitat de factors relacionats amb el pacient.

PACIENTS i MÈTODE

4. Pacients i mètode.

4.1. Pacients.

Amb la finalitat de descriure la toxicitat produïda o atribuïda a la radioteràpia convencional amb planificació en 2 dimensions (2D) pel tractament d'una neoplàsia de pròstata i avaluar-ne els possibles factors pronòstic, es va registrar prospectivament el grau de toxicitat dels pacients tractats consecutivament, de forma radical o postoperatòria, al Servei d'Oncologia Radioteràpica de l'Hospital Clínic de Barcelona.

El nombre total de pacients inclosos fou de 183, des de novembre de 1993 i fins el 1999. El seguiment mínim des de la fi del tractament ha estat de 2 anys +/- 1 mes, excepte pels pacients que varen presentar recidiva o es van morir. La mitjana de seguiment és de 41 mesos i l'interval del 95% va de 12 a 78 mesos.

La mediana d'edat dels pacients és de 70 anys amb un interval del 95% de 51 fins 83 anys.

L'estadi de la malaltia fou classificat segons el TNM de la AJCC de 1988²⁴⁰.

Es registrà els valors analítics del PSA en cada seguiment per establir el moment de la recidiva bioquímica en aquests pacients.

La toxicitat es va registrar segons escala de la RTOG a nivell urinari i digestiu (veure Taules 2 i 3), tant aguda com subaguda i tardana avaluant-la en cada seguiment clínic a intervals de 6 mesos durant el primer any i cada any posteriorment.

4.2. Tractaments.

4.2.1. Radioteràpia. Tècnica convencional.

La simulació i el tractament es varen realitzar en decúbit supí amb immobilització de cames, sense immobilització pelviana, i amb alineació mitjançant làser. La tècnica realitzada suposava un tractament isocèntric amb 4 camps anteroposterior (0°) i posteroanterior (180°), i laterals dret (270°) i esquerre (90°) incloent pelvis major o menor i posteriorment una reducció sobre l'àrea ocupada per la pròstata o llit prostàtic. De cada pacient s'obtingueren dos radiografies de simulació del camp AP-PA i lateral per la primera part del tractament i també de la reducció. Es va emprar de forma ocasional l'aplicació de mètodes per contrastar la bufeta i el recte. Les imatges de la TC s'utilitzaren per localitzar en el simulador el camp de la reducció. En cada pacient s'obtingué un contorn en el centre de camp per a la realització de la dosimetria. La conformació dels camps es va realitzar amb ploms rectilinis en els angles, i ocasionalment motlles d'aliatge. En la simulació es localitzà els centres de camp, tant l'anteroposterior com el lateral i es va procedir al seu marcat amb fucsina i protecció amb un apòsit adhesiu i transparent). L'aparell de simulació emprat fou un simulador Siemens Mevasim S. El tractament es va realitzar amb acceleradors lineals Siemens Mevatron i KDS de tipus analògic amb fotons de 6 i 18 MV.

Després de la indicació del tractament es va realitzar la simulació. Els límits previstos pels camps pelvians foren la vora superior a nivell de L5-S1 o la meitat de l'articulació sacro-íliaca i l'inferior a nivell de tuberositats isquiàtiques. Els límits laterals s'establiren a 1,5-2 cm per fora de les línies innominades. El límit posterior dels camps laterals s'establí a nivell de l'espai entre S2-S3, mentre que el límit anterior es va col·locar en el terç anterior de la sínfisi púbica.

Els camps de la reducció anaven de l'acetàbul fins tuberositats isquiàtiques, incloent lateralment 2/3 del forat obturador. El límit posterior dels camps laterals de la reducció fou el terç anterior de l'ampolla rectal. En la reducció es va utilitzar les imatges de TC i

RNM del diagnòstic per a localitzar vesícules seminals i donar els límits dels camps superior i posterior.

La distribució de la dosi pel tractament convencional es realitzaren en un únic pla, prescrivint la dosi a l'isocentre i normalitzant a la isodosi del 100%.

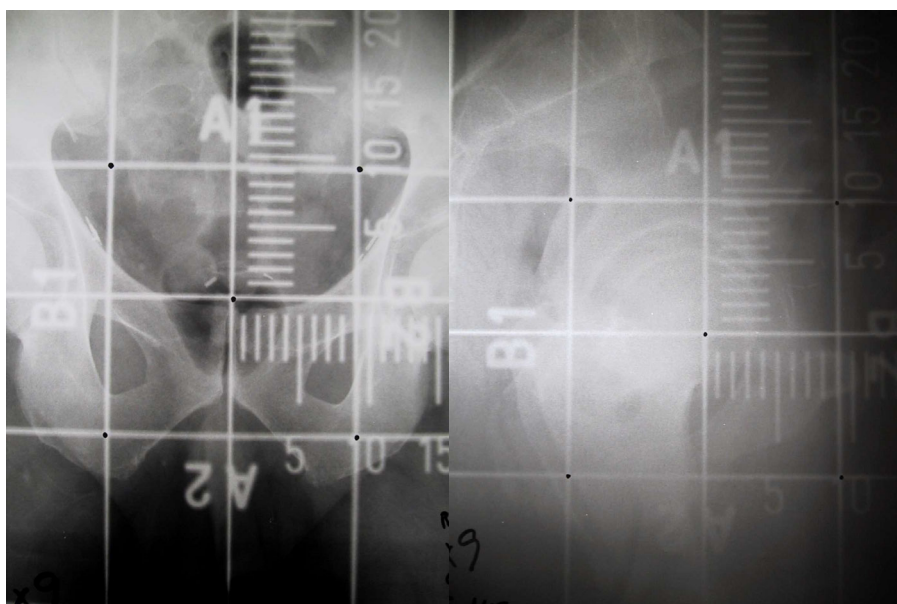
La radioteràpia postoperatoria es donà de forma adjuvant en estadis C patològics (pT3) i davant l'ascens mantingut del PSA. Les dosis en pacients postoperatoris s'administraren seguint els criteris del protocol de la EORTC 229-11 (60 Gy en irradiació postoperatoria immediata i 66 Gy si presentava ascens mantingut del PSA). Les dosis en pacients tractats amb intenció radical foren les recomanades per la RTOG en planificació amb 2-D (66-70 Gy).

4.2.2. Hormonoteràpia.

El bloqueig hormonal fou complet amb flutamida (250 mg/8 hores/via oral) o bicalutamida (50 mg /24 hores/via oral) i anàlegs (acetat de triptorelina 3,75 mg o acetat de leuprorelina 7,5 mg ambdós d'administració intramuscular o acetat de goserelina 3,6 mg/ subcutani, tots tres cada 28 dies; o pamoat de triptorelina 11,25 mg / acetat de leuprorelina 22,5 mg intramusculars o acetat de goserelina 10,8 mg/ subcutani cada 3 mesos). Cent-trenta dos pacients que van rebre radioteràpia amb intenció radical varen ser tractats amb hormones de forma neoadjuvant i concomitant, segons l'esquema utilitzat en el primer estudi randomitzat de Pilepich²⁴¹. Cal aclarir que en els resultats es fa referència a hormonoteràpia neoadjuvant, que en el grup de radioteràpia radical s'ha d'entendre com neoadjuvant i concomitant. Quaranta-set pacients realitzaren hormonoteràpia amb posterioritat a la radioteràpia per recidiva la malaltia. Tres pacients dels 40 tractats de forma postoperatoria van rebre hormonoteràpia neoadjuvant.



Simulador Siemens Mevasim S, Servei d'Oncologia Radioteràpica de l'Hospital Clínic de Barcelona. Figura 7.



Radiografies de simulació dels camps anteroposterior i lateral pel tractament del llit tumoral en un pacient prostatectomitzat. Figura 8.



Accelerador lineal Siemens Mevatron (analògic), Servei d'Oncologia Radioteràpica de l'Hospital Clínic de Barcelona. Figura 9.



Accelerador lineal Siemens KDS (analògic), Servei d'Oncologia Radioteràpica de l'Hospital Clínic de Barcelona. Figura 10.

4.3. Mètode.

4.3.1. Estudi prospectiu de la toxicitat.

Es realitzà l'avaluació de les toxicitats aguda i tardana segons l'escala de toxicitat de la RTOG-EORTC²⁴², en les visites de control programades per als pacients.

Toxicitat	Grau				
Tipus	0	1	2	3	4
Aguda					
Urinària	Sense canvis	Augment de freqüència o nictúria doble de la freqüència prèvia a radioteràpia/ disúria i imperiositat miccional que no precisa medicació.	Freqüència o nictúria > 1 hora precisa. Disúria, urgència, espasme vesical que precisa medicació (anestèsia local) analgèsia.	Freqüència o nictúria < 1 hora; dolor pelvià o espasme vesical que precisa medicació regular/ hematúria macroscòpica sense coàguls.	Hematúria macroscòpica que requereix transfusió;obstrucció vesical aguda no secundària a coàguls, ulceració i necrosi.
Tardana					
Urinària	No	Atròfia epitelial, telangièctasis mínimes, hematúria microscòpica.	Freqüència urinària moderada, telangièctasis generalitzades, hematúria macroscòpica intermitent.	Freqüència urinària greu i disúria telangièctasis generalitzades greus (petequies freqüents), hematúria freqüent, reducció de la capacitat de la bufeta <150 cm ³ .	Necrosi, bufeta amb capacitat inferior a 100 cm ³ . Cistitis hemorràgica greu.

Toxicitat urològica, segons Cox JD, Stetz J, Pajak TF. *Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:1341-1346.

Taula 2.

El grau de toxicitat s'ha expressat en números romans per fer el text més entenedor.

Toxicitat	Grau				
Tipus	0	1	2	3	4
Aguda					
GI baix-pelvis	Sense canvis	Augment de freqüència o canvi en la qualitat de l'hàbit intestinal que no requereix medicació; disconfort rectal que no precisa analgèsia	Diarrea que precisa parasimpatic-lítics/descàrrega mucosa que no precisa bolquers; dolor rectal o abdominal que precisa analgèsia	Diarrea que precisa suport parenteral; descàrrega mucosa o rectorràgia que precisa bolquers; distensió abdominal	Obstrucció, fistula o perforació; sagnat que requereix transfusió; dolor abdominal o tenesme que precisa descompressió intestinal
Tardana					
GI baix-pelvis	No	Diarrea moderada, dolor moderat, 5 deposicions; descàrrega rectal o rectorràgia mínimes.	Diarrea moderada i dolor còlic, més de 5 deposicions dia, descàrrega mucosa o rectorràgia intermitent.	Obstrucció o sagnat que requereix cirurgia.	Necrosi, perforació fistula.

Toxicitat digestiva, segons Cox JD, Stetz J, Pajak TF. *Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:1341-1346.

Taula 3.

4.3.2. Estadística.

Es planteja com estudi de factors pronòstic predictius de la toxicitat i del control de la malaltia amb registre prospectiu de la toxicitat i seguiment mínim de 2 anys.

En tots els estudis de comparació es va acceptar un nivell de significació de 0,05, excepte per l'ANOVA que fou de 0,001.

Els intervals de temps foren definits com temps des de la fi de la radioteràpia fins el darrer control o la presentació de l'esdeveniment (recidiva bioquímica, loco-regional o distància, mort, toxicitat). Per l'estudi de la toxicitat s'avaluaren dos intervals de temps: fi radioteràpia fins la presentació del grau màxim de toxicitat crònica (superior a grau I), i l'interval fins el darrer control considerant com esdeveniment la presentació de toxicitat (superior a grau I). El grau mínim de toxicitat per a la consideració d'esdeveniment fou el grau II, ja que implica la realització de tractament mèdic.

El programa estadístic per a la realització de l'estudi fou el paquet SPSS versió 6.1.3.

4.3.2.1. Descripció de les variables.

Mesures de freqüència: Nombre, proporcions.

4.3.2.2. Comparació de variables.

Proves de Khi-quadrat, prova de concordança kappa amb l'escala de Fleiss²⁴³, prova no paramètrica de Wilcoxon per variables qualitatives.

Proves t-student i Anàlisi de la variància (ANOVA, test de Scheffé) per comparació de mitjanes en variables quantitatives. Prova de correlació lineal de Pearson.

4.3.2.3. Estudi de factors pronòstic.

La determinació de variables amb efecte sobre la recidiva, supervivència i toxicitat es realitzà tenint en consideració els tipus de tractament radiant administrat i mitjançant:

4.3.2.3.1 Anàlisi univariant.

Mètode de Kaplan i Meier²⁴⁴. Comparació mitjançant log-rank test. La representació de les corbes de probabilitat obtingudes s'expressa en percentatges.

4.3.2.3.2 Anàlisi multivariant.

Model de riscos proporcionals de Cox²⁴⁵. Les variables incloses en l'anàlisi foren aquelles amb $p \leq 0,3$ en l'anàlisi univariant o les de possible rellevància clínica.

4.3.3. Determinació de l'índex terapèutic.

L'índex terapèutic es defineix com el quocient entre la probabilitat complementària de la supervivència lliure de toxicitat grau II o superior i les probabilitats de control de la malaltia (Interval lliure de recidiva BQ, supervivència lliure progressió i probabilitat de control BQ en el darrer seguiment).

RESULTATS

5. Resultats.

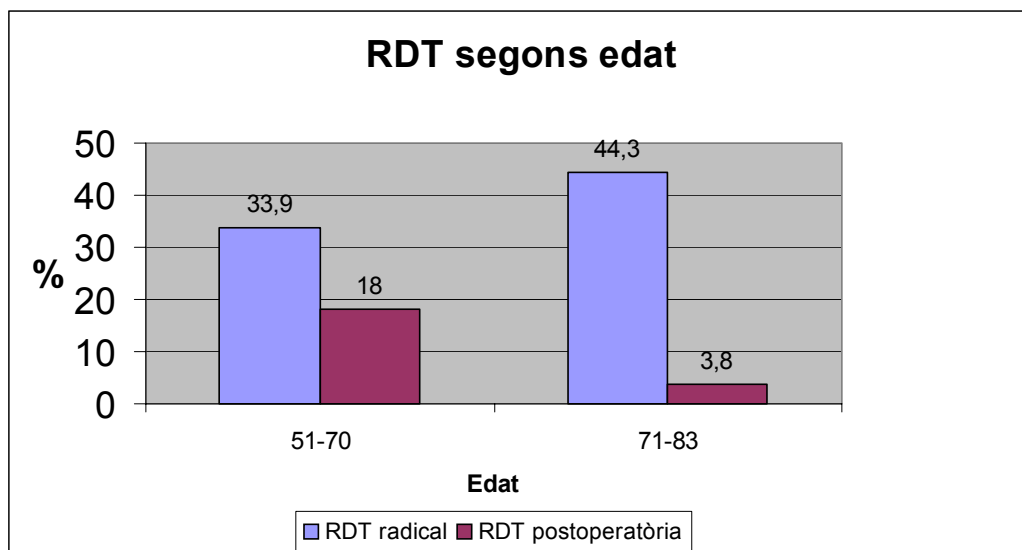
5.1. Descripció.

Entre novembre de 1993 i abril de 1999 es tractaren, amb irradiació externa planificada amb 2 dimensions, de manera successiva i en un únic centre, 183 pacients afectes de càncer de pròstata. Quaranta pacients (22,4%) van realitzar radioteràpia posterior a una prostatectomia radical i la resta, 143 pacients (77,6%), foren sotmesos a radioteràpia amb intenció radical.

L'interval de temps transcorregut des de la data del diagnòstic fins a la del inici de la radioteràpia ha estat de 10,4 mesos de mitjana, havent trigat més de 5,7 mesos en un 50% dels pacients, i estant el 95% d'ells entre 1,14 i 53,37. Aquest temps fou diferent en funció del tipus de radioteràpia. Així pels pacients tractats de forma postoperatòria la mitjana fou de 15,2 mesos, mentre que pels tractats amb intenció radical va ser 9 mesos ($p=0.045$). En el primer cas la mediana fou de 8,8 mesos i pel segon de 5,3 mesos.

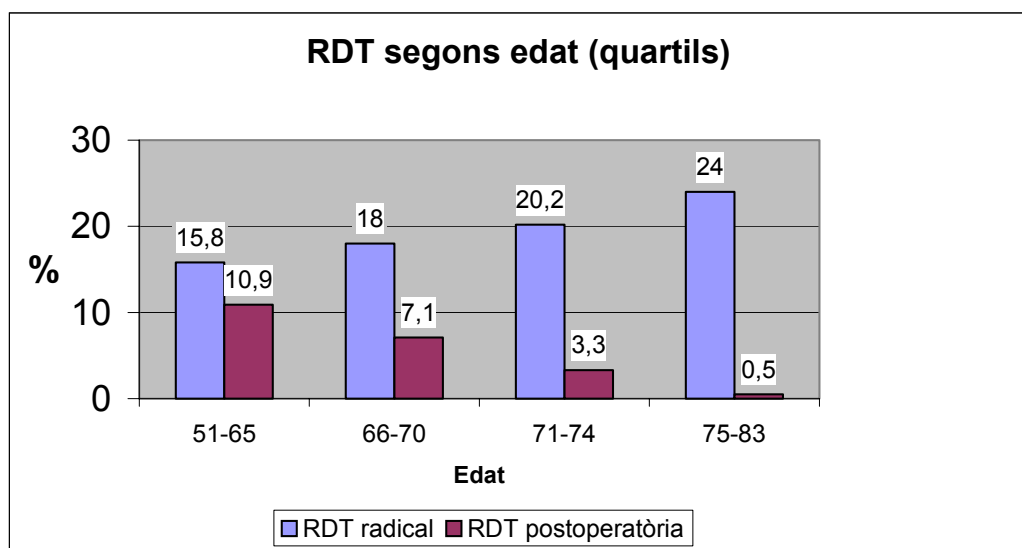
El seguiment mínim des de la fi del tractament radioteràpic ha estat de 2 anys \pm 1 mes, excepte pels pacients que van morir. La mitjana de seguiment és de 43,4 amb una mediana de 41,8 mesos i estant el 95% entre 12 i 78 mesos amb un mínim de 3,7 i un màxim de 87,9 mesos.

La mitjana d'edat dels pacients és de 69,9 anys (DE 6,33 anys) anant de 51 fins als 85 anys. La mediana d'edat dels pacients és de 70 anys. L'edat es va distribuir de manera diferent en el grup de radioteràpia postoperatòria i radical. Així la mitjana per la primera fou de 65,1 anys i per la segona de 71,3, essent estadísticament diferents ($t\text{-student}=5,88$, $g\text{ ll}=181$, $p<0,001$).



Distribució de pacients segons edat i tipus de radioteràpia. Gràfica 1.

El percentatge de pacients irradiats de forma radical fou superior per ambdós grups d'edat, essent la proporció significativament superior pel grup de major edat. L'agrupació segons la mediana mostra una proporció diferent i estadísticament significativa ($\chi^2 = 17,28$, $p = 0,00003$) entre l'edat dels pacients i el tipus de radioteràpia (Gràfica 1).

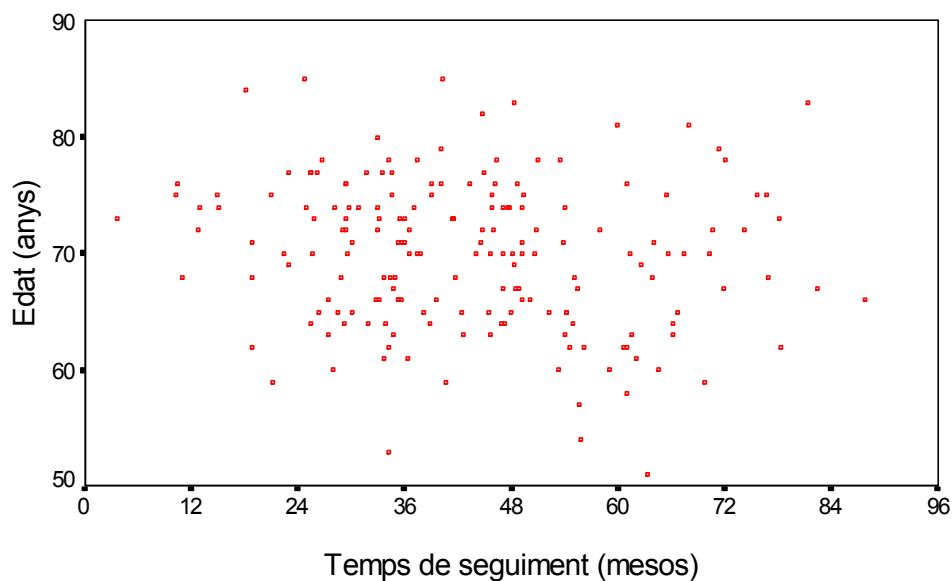


Distribució de pacients segons edat (en quartils) i tipus de radioteràpia. Gràfica 2.

En agrupar l'edat segons quartils (Gràfica 2), s'observa una distribució diferent de pacients en tractament radical i postoperatori. La proporció de pacients tractats de forma radical augmenta amb l'edat i disminueix el tractament postoperatori. Així, s'observa un augment progressiu en la proporció de pacients irradiats de forma radical. Anant de 10,9% i 15,8% pels grups de 51-65 anys fins 0,5% i 24% en els majors de 75 anys, per la radioteràpia postoperatoria i radical respectivament.

5.1.1. Relació entre seguiment i edat.

Els pacients més joves tindrien una probabilitat superior per viure més temps tenint més possibilitats de presentar un seguiment més llarg. L'estudi de la correlació entre aquestes dues variables mostra un coeficient de correlació de Pearson de $-0,15$ ($p=0,039$). La variabilitat en el seguiment no s'explicaria per l'edat. Com s'aprecia en la Gràfica 3, hi ha una dispersió important dels punts.



Núvol de punts entre edat i temps de seguiment. Gràfica 3.

5.2. Distribució dels principals factors d'estadificació tumoral.

5.2.1. Estadi.

La distribució per estadi tumoral en el diagnòstic per la totalitat dels pacients fou la següent: T1 (3,3%), T2 (38,8%), T3(56,9%), T4 (1%). Es va codificar segons la classificació de AJCC de 1988²⁴⁶ (Taula 4).

Estadi	n	%
T1a	1	0,5
T1b	5	2,7
T2a	15	8,2
T2b	56	30,6
T3a	83	45,4
T3b	21	11,5
T4	2	1

Distribució de l'estadi tumoral en la totalitat dels pacients.Taula 4.

Dels 143 pacients tractats amb radioteràpia radical, només es va realitzar limfadenectomia en 13 pacients i cap dels resultats de l'estudi anatomopatològic fou positiu. La distribució per estadis del grup de radioteràpia radical es mostra en la Taula 5.

Estadi	N	%
T1a	1	0,7
T1b	5	3,5
T2a	9	6,3
T2b	30	21,6
T3a	78	54,5
T3b	18	12,6
T4	2	1,4

Distribució de l'estadi tumoral en el grup de radioteràpia radical. Taula 5.

Dels 40 pacients sotmesos a prostatectomia, 38 varen realitzar limfadenectomia i només per 1 dels casos fou positiva. En la Taula 3 es mostra l'estadi prequirúrgic i postquirúrgic.

Diagnòstic			Postquirúrgic		
Estadi	n	%	Estadi	n	%
T2a	6	15			
T2b	26	65	pT2b	4	10
T3a	5	12,5	pT3a	17	42,5
T3b	3	7,5	pT3b	18	45
			pT3bN1	1	2,5

Distribució de l'estadi tumoral diagnòstic i postquirúrgic en el grup de radioteràpia postoperatòria. Taula 6.

5.2.2. Concentració de PSA (Antigen prostàtic específic).

La concentració de PSA del diagnòstic té una mitjana de 29,07 ng/ml (DE 56,62) i una mediana de 14 ng/ml estant el 95% dels valors entre 3 i 159,2 ng/ml. No s'observaren diferències entre els pacients que varen realitzar cirurgia (26 ng/ml) i els que varen rebre radioteràpia radical (29,92 ng/ml). El PSA preradioteràpia pels pacients postquirúrgics té una mitjana de 1,59 ng/ml (DE 2,02) amb un 50% dels pacients per sobre de 0,65 ng/ml.

5.2.3. Índex de Gleason.

La distribució del grau de diferenciació patològica, segons l'escala de doble puntuació de Gleason a la biòpsia diagnòstica, és la que mostra la taula 7. Cal destacar que la majoria que el 79,2% té valors centrals de 5 a 7.

Índex de Gleason	n	%
3	7	3,8
4	17	9,3
5	54	29,5
6	54	29,5
7	37	20,2
8	10	5,5
9	3	1,6
10	1	0,5

Distribució de l'índex de Gleason la totalitat dels pacients. Taula 7.

L'estudi de la distribució de l'índex de Gleason, en el grup de radioteràpia radical manté una proporció semblant de puntuacions centrals que l'observada en la totalitat dels pacients. (Taula 8).

Índex de Gleason	n	%
3	6	4,2
4	14	9,8
5	43	30,1
6	41	28,7
7	29	20,3
8	6	4,2
9	3	2,1
10	1	0,7

Distribució de l'índex de Gleason en el grup de radioteràpia radical. Taula 8.

En el subgrup tractat postoperatoriament, la mediana del Gleason diagnòstic fou de 6 mentre que la postquirúrgica de 7, anant el índex de Gleason superior a 6 del 30% en el diagnòstic a un 55% després de la cirurgia (Taula 9).

Índex de Gleason	Diagnòstic		Postquirúrgic	
	n	%	n	%
3	1	2,5		
4	3	7,5	2	5
5	11	27,5	9	22,5
6	13	32,5	7	17,5
7	8	20	16	40
8	4	10	5	12,5
9			1	2,5
10				

Distribució de l'índex de Gleason en el grup de radioteràpia postoperatoria. Taula 9.

5.3. Divergència entre l'estadificació clínica i la patològica.

Es varen comparar els resultats clínics i anatomopatològics per estadi i Gleason en pacients que van rebre radioteràpia postoperatoria.

Es va avaluar la discordança entre estadi clínic i patològic mitjançant l'anàlisi del coeficient kappa (escala de Fleiss) i del valor predictiu positiu. La coincidència en l'estadi clínic i patològic es va donar en 6 pacients (15%), mentre que en 26 pacients (65%) es va objectivar una migració cap a estadis més avançats. El valor de kappa fou 0,054 que suposa una concordança baixa entre l'estadi clínic i el patològic amb un valor predictiu de 12,5% (Taula 10).

Prostatectomia	Clínic				
	Estadi	T2a	T2b	T3a	T3b
	pT2b	3	1		
	pT3a	1	14	2	
	pT3b	2	10	3	3
	pT3N1		1		

Concordança entre estadi clínic i patològic. Taula 10.

Continuant amb l'estudi de la concordança entre estadi clínic i la confirmació histològica vàrem veure que la puntuació del Gleason en el diagnòstic dels pacients sotmesos a cirurgia va coincidir en 24 pacients (60%), mentre que en 12 (30%) l'esmentada puntuació fou més alta. En aquest cas, a diferència de l'estadi clínic, el coeficient kappa assolí un valor de 0,55 que suposa una concordança moderada i un valor predictiu positiu del 60% (Taula 11).

Prostatectomia	Biòpsia						
	Gleason	3	4	5	6	7	8
	4		1		1		
	5			8	1		
	6			1	6		
	7		1	1	4	8	2
	8	1	1	1	1		1
	9						1

Concordança entre índex de Gleason clínic i patològic. Taula 11.

5.4 Dimensions dels camps de tractament.

Les dimensions dels camps de tractament en els camps pelvians de tot el grup, foren les següents (Taula 12):

Camps pelvians N=183/ (cm)	Camps AP-PA		Camps laterals	
	Mitjana	DE	Mitjana	DE
X	13,434	4,104	13,434	4,104
Y	12,654	2,920	9,772	1,015

Taula 12.

Mentre que les mitjanes dels camps de sobreimpressió prostàtica foren (Taula 13):

Reducció N=183/ (cm)	Camps AP-PA		Camps laterals	
	Mitjana	DE	Mitjana	DE
X	9,148	0,707	9,148	0,707
Y	9,431	0,765	9,176	0,709

Taula 13.

Per la seva part les mides de camp pelvià pel grup de radioteràpia radical es mostra a la Taula 14, mentre que en la sobreimpressió prostàtica d'aquest subgrup es descriu a la Taula 15.

Camps pelvians n=143 (cm)	Camps AP-PA		Camps laterals	
	Mitjana	DE	Mitjana	DE
X	14,415	4,019	14,415	4,019
Y	13,398	2,783	9,894	1,086

Taula 14.

Reducció n=143 (cm)	Camps AP-PA		Camps laterals	
	Mitjana	DE	Mitjana	DE
X	9,130	0,750	9,130	0,750
Y	9,437	0,812	9,144	0,762

Taula 15.

En el subgrup de radioteràpia postoperatòria la mitjana de les mides dels camps pelvians fou la mostrada en la Taula 16. De la mateixa manera la mitjana de la sobreimpressió es mostra en la Taula 17.

Camps pelvians n=40(cm)	Camps AP-PA		Camps laterals	
	Mitjana	DE	Mitjana	DE
X	9,950	1,957	9,950	1,957
Y	10,013	1,546	9,338	0,511

Taula 16.

Reducció n=40(cm)	Camps AP-PA		Camps laterals	
	Mitjana	DE	Mitjana	DE
X	9,213	0,530	9,213	0,530
Y	9,413	0,576	9,288	0,465

Taula 17.

5.5 Volums de tractament.

La mitjana del volum irradiat a nivell pelvià en tot el grup de pacients fou de 1806,5 cm³ (DE 983,75) amb una mediana de 1824,7 (95% entre 688,5 i 3579 cm³) amb un mínim de 648 i un màxim de 5197,5 cm³. La mitjana del volum pelvià irradiat en el grup radical fou de 2045,8 cm³, mentre el de la radioteràpia postoperatòria fou de 956,8 cm³. Aquestes mitjanes són diferents en comparar-los mitjançant una prova t-Student (t=10,57, p<0,001).

El volum de la reducció de tot el grup té una mitjana de 798,2 cm³ (DE 147,59) amb una mediana de 810 cm³, estant el 95 % dels pacients entre 424,9 i 1000 cm³ (mínim de 337,5 i màxim de 1512 cm³). Per la seva banda quan s'estudia els dos tipus de radioteràpia per separat (radical i postoperatòria), els volums no són estadísticament diferents, tenint unes mitjanes de 794,8 i 810,3 cm³ (p=0,56).

5.6 Dosi administrada.

La dosi mediana administrada a tot el grup fou de 70 Gy, (mitjana 68,8 Gy, DE 3,21) amb unes dosis mínima i màxima de 54 i 73 Gy. La mediana de dosi administrada de forma postoperatoria en 40 pacients fou de 65 Gy, (mitjana 64,8 Gy, DE 3,7) amb unes dosis mínima i màxima de 59 i 70 Gy respectivament, que comprenen el 95% dels pacients. Mentre que el tractament radical assolí una mediana de 70 Gy (mitjana 69,9, DE 1,95) anant d'un mínim 54 Gy a un màxim de 73 Gy, i el 95% entre 64,6 i 71,4 Gy. El pacient que va rebre 54 Gy fou aturat per toxicitat aguda urològica grau III, mentre que el tractat fins 59 Gy en el grup postoperatori va presentar toxicitat aguda urològica grau IV.

5.7 PSA nadir.

El PSA nadir, definit com el nivell més baix assolit després de la irradiació, té una mitjana d'1,71 ng/ml (DE 13,65), anant de 0 fins 172 ng/ml amb una mediana de 0,1 ng/ml i estant el 95% dels pacients per sota de 0,01 fins 5,68 ng/ml. En el grup de radioteràpia radical la mitjana del PSA nadir és de 2,058 ng/ml i de 0,48 ng/ml per pacients que varen rebre radioteràpia postoperatoria. La diferència no és estadísticament significativa ($p=0,52$), observant-se que el 95% dels valors estan entre 0,009 i 6,23 pels primers i 0,009 i 6,25 pels segons.

5.8. Distribució de les toxicitats urològica i digestiva, i factors pronòstic en relació a l'edat com variable qualitativa segons mediana i quartils.

La comparació de proporcions segons els grups d'edat, establerts en funció de la seva mediana, esmentada prèviament, mostra una diferència significativa pel que fa al tipus de radioteràpia (radical o postoperatòria) i les patologies associades. S'observa un augment significatiu de la radioteràpia radical i de les patologies associades en el grup de pacients més grans, mentre que les altres variables tant referides a la malaltia com a la toxicitat del tractament no presentaren diferències significatives (Taula 18).

Edat (mediana)	51-70 anys (n=95)						71-84 anys (n=88)							
Tipus de RDT	Radical			Postoperatòria			Radical			Postoperatòria			χ^2	p
	62 (33,9%)			33 (18 %)			81 (44,3%)			7 (3,8 %)				
Estadi (%)	T1	T2a	T2b	T3a	T3b	T4	T1	T2a	T2b	T3a	T3b	T4		
	1,1	4,9	18,6	19,7	7,1	0,5	2,2	3,3	12	25,7	4,4	0,5	6,23	0,2846
Gleason N=182	<6			≥6			<6			≥6				
	39 (21,4%)			55 (30,2%)			39(21,4%)			49(26,9%)			0,15	0,6999
PSA N=182	≤10			>10			≤10			>10				
	36 (20)			58 (32,2)			34 (19,8)			52 (28,9)			0,29	0,8649
Dosi (Gy) (%)	54-69,9		70		70,1-73		54-69,9		70		70,1-73			
	17,5		19,5		14,8		11,5		20,2		16,4		2,19	0,3345
Toxicitat digestiva aguda (%)	0	1	2	3	4		0	1	2	3	4			
		3,8	43,7	4,4				2,2	44,3	1,6			2,83351	0,2425
Toxicitat digestiva 6 mesos (%)	0	1	2	3	4		0	1	2	3	4			
	12,6	24,6	13,1	1,6			10,9	24,6	12,6				2,96716	0,3967
Toxicitat digestiva dc (%)	No			Si			No			si				
	38,8			13,1			39,3			8,7			1,3412	0,2468
Toxicitat digestiva dc RTOG (%)	0	1	2	3	4		0	1	2	3	4			
	38,8	10,4	2,7				39,3	5,5	2,7	0,5			3,53751	0,3159
Toxicitat urològica aguda (%)	0	1	2	3	4		0	1	2	3	4			
		4,4	44,8	2,2	0,5			3,3	43,2	1,6			1,21850	0,74857
Toxicitat urològica 6 mesos (%)	0	1	2	3	4		0	1	2	3	4			
	9,3	27,9	13,7	1,1			4,9	26,2	16,4	0,5			3,07707	0,37989
Toxicitat urològica dc (%)	No			Si			No			si				
	33,9			18			36,1			12			2,060	0,1512
Toxicitat urològica dc RTOG (%)	0	1	2	3	4		0	1	2	3	4			
	33,9	13,7	2,7	0,5	1,1		36,1	8,7	3,3				4,9309	0,2944
Patologies associades (%)	No			Si			No			si				
	22,4			29,5			12,0			36,1			6,67216	0,0098
Recidiva BQ	26 (14,2%)						19 (10,4 %)						0,82	0,3645

Distribució de la toxicitats urològica i digestiva i factors pronòstic en relació a la mediana d'edat. Taula 18.

Quan l'edat es distribueix en quartils (Taula 19), segueix mantenint la diferent proporció pel tipus de radioteràpia administrat i les patologies associades. També

Resultats

s'observa que la proporció de pacients sense toxicitat urològica en el darrer control és superior en augmentar l'edat.

Edat (quartils)	51-65 anys (n=49)						66-70 anys (n=46)						71-74 anys (n=43)						75-83 anys (n=45)										
Tipus de RDT	Radical			Postoperatoria			Radical			Postoperatoria			Radical			Postoperatoria			Radical			Postoperatoria			χ^2	p			
	29 (15,8%)	20 (10,9%)		33 (18%)		13 (7,1%)		37 (20,2%)		6 (3,3%)		44 (24%)		1 (0,5%)		23,14	0,00004												
Estadi (%)	T1 0,5	T2a 1,6	T2b 9,8	T3a 8,7	T3b 5,5	T4 0,5	T1 0,5	T2a 3,3	T2b 8,7	T3a 10,9	T3b 1,6	T4 0	T1 1,1	T2a 2,7	T2b 4,9	T3a 12,6	T3b 2,2	T4 0	T1 1,1	T2a 0,5	T2b 7,1	T3a 13,1	T3b 2,2	T4 0,5	16,97	0,32021			
Gleason	<6			>6			<6			>6			<6			>6			<6			>6			3,62	0,3053			
	16 (8,8%)			33 (18,1%)			23 (12,6%)			22 (12,1%)			18 (9,9%)			25 (13,7%)			21 (11,5%)			24 (13,2%)							
Dosi (Gy)	54-69,9			70			70,1-73			54-69,9			70			70,1-73			54-69,9			70			70,1-73			3,231	0,7937
	8,7			10,9			7,1			8,7			8,7			7,7			6,6			9,3			7,7				
Toxicitat digestiva aguda (%)	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	6,9911	0,3212		
		2,7	22,4	1,6			1,1	21,3	2,7			1,1	20,8	1,6			1,1	23,5											
Toxicitat digestiva 6 mesos (%)	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	13,798	0,1297		
	8,2	9,3	8,7	0,5		4,4	15,3	4,4	1,1			3,8	12	7,7			7,1	12,6	4,9										
Toxicitat digestiva de (%)	No			Si			No			Si			No			si			no			si			4	0,2601			
	21,3			5,5			17,5			7,7			18			5,5			21,3			3,3							
Toxicitat digestiva de RTOG (%)	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4				
	21,3	3,8	1,6			17,5	6,6	1,1				18	3,3	1,6	0,5		21,3	2,1	1,1										
Toxicitat urològica aguda (%)	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	4,9465	0,8389		
		2,2	22,4	1,6	0,5		2,2	22,4	0,5			1,1	21,3	1,1			2,2	21,9	0,5										
Toxicitat urològica 6 mesos (%)	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	11,1728	0,2640		
	4,4	13,7	7,7	1,1		4,9	14,2	6			1,6	10,9	10,4	0,5		3,3	15,3	6											
Toxicitat urològica de (%)	No			Si			No			Si			No			si			no			si			10,712	0,0133			
	18			8,7			15,8			9,3			14,2			9,3			21,9			2,7							
Toxicitat urològica de RTOG (%)	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4				
	18	6	1,6		1,1	15,8	7,7	1,1	0,5		14,2	6	3,3			21,9	2,7												
Patologies associades (%)	No			Si			No			Si			No			si			no			si			8,506	0,0366			
	13,1			13,7			9,3			15,8			6,6			16,9			5,5			19,1							
Recidiva BQ	14 (7,7%)						12 (6,6%)						6 (3,1%)						13 (7,1%)						3,55	0,3148			

Distribució de la toxicitats urològica i digestiva i factors pronòstic en relació a l'edat en quartils. Taula 19.

5.9. Estudi comparatiu de l'edat com variable quantitativa segons la presentació de toxicitat crònica.

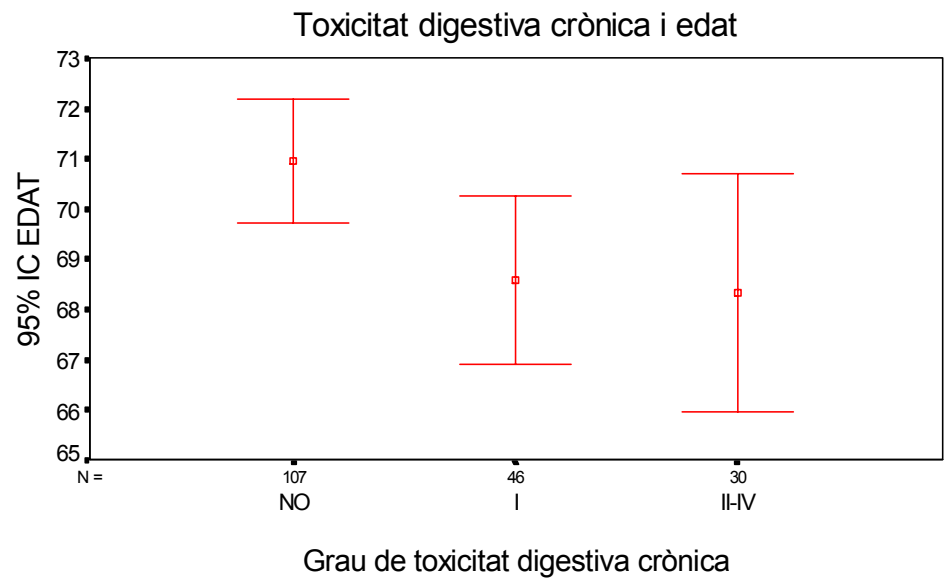
5.9.1 Toxicitat digestiva i urològica en el grup total de pacients.

La presentació de toxicitat crònica durant el seguiment de tot el grup fou la següent: 46 pacients presentaren una toxicitat digestiva grau I i 30 grau II o superior; 59 pacients presentaren toxicitat urològica grau I i 31 la presentaren grau II o superior.

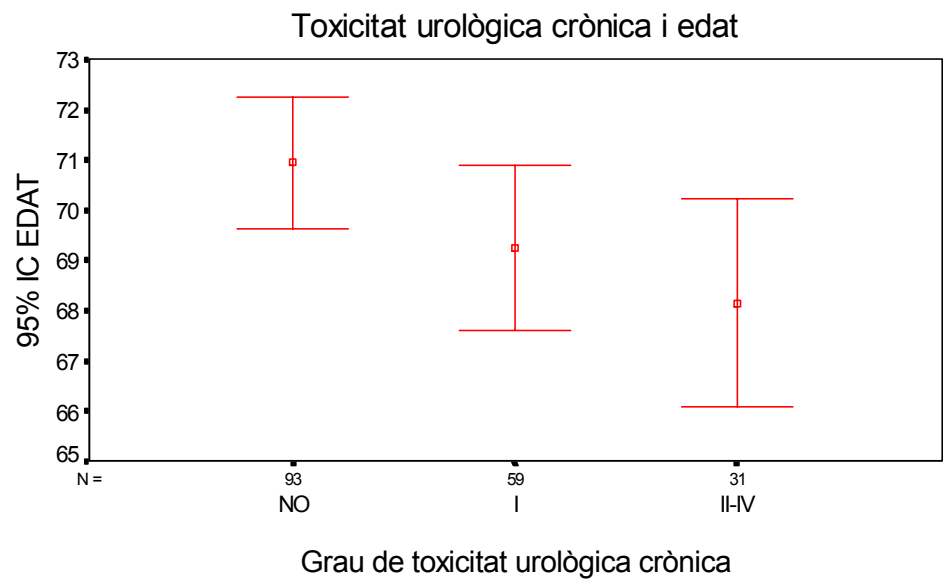
Les mitjanes d'edat dels pacients, distribuïnt-los segons si no presenten toxicitat, o bé si aquesta té un grau I o és igual a grau II o superior no són diferents, a nivell digestiu ni urològic, en realitzar-ne un estudi comparatiu mitjançant un anàlisi de la variància. (Taula 20). Aquest fet s'observa en les gràfiques 4 i 5.

Toxicitat digestiva Crònica (N=183)	NO (n=107)	Grau I (n=46)	Grau II o superior (n=30)	Prova
Mitjana edat \pm DE (amplitut) 95% Interval de confiança per mitjanes	70,95 \pm 6,43 (58-85) 69,72- 72,18	68,58 \pm 5,66 (51-78) 66,90- 70,26	68,33 \pm 6,38 (53-83) 65,95- 71,72	ANOVA F= 3,484 p=0,0328
Test de Levene per Homogeneïtat de Variàncies	(r)	ns	ns	Prova de Scheffé p<0.05*
Estadístic g.ll.1 g.ll.2 p 0,8796 2 180 0,156				
Toxicitat urològica Crònica (N=183)	NO (n=93)	Grau I (n=59)	Grau II o superior (n=31)	
Mitjana edat \pm DE (amplitut) 95% Interval de confiança per mitjanes	70,95 \pm 6,39 (59-85) 69,63-72,26	69,25 \pm 6,35 (51-83) 67,59-70,91	68,16 \pm 5,66 (54-76) 66,08-70,24	ANOVA F= 2,802 p=0,0633
Test de Levene per Homogeneïtat de Variàncies	(r)	ns	ns	Prova de Scheffé p<0.05*
Estadístic g.ll.1 g.ll.2 p 0,5785 2 180 0,562				
*(s) Indica diferències significatives entre parelles de grups amb la variable de referència (r) g.ll és graus de llibertat				

Estudi comparatiu de les mitjanes d'edat segons la presentació de toxicitat. Taula 20.



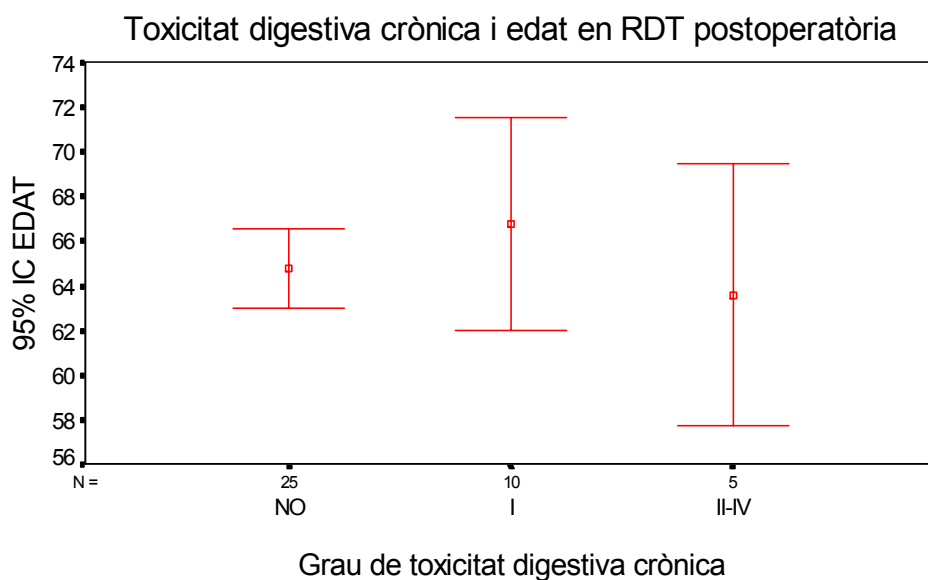
Gràfica 4.



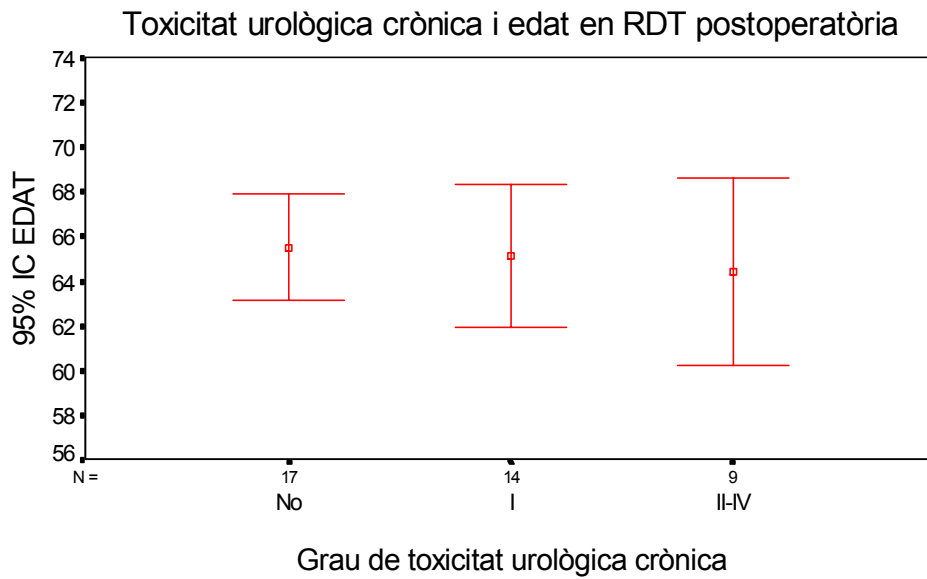
Gràfica 5.

5.9.2 Toxicitat digestiva i urològica en el grup de pacients tractats de forma postoperatòria.

Les mitjanes d'edat són diferents entre el grup de RDT postoperatòria i el de RDT radical, com ja s'ha dit en la descripció inicial (apartat 5.1 dels resultats), presenten diferències estadísticament significatives. Els pacients irradiats postoperatòriament són més joves així tindria interès separar els dos grups per veure si les mitjanes varien. En les gràfiques 6 i 7 es mostra els intervals de confiança del 95% per les mitjanes d'edat del grup de RDT postoperatòria en funció de la presentació de toxicitat.



Gràfica 6.



Gràfica 7.

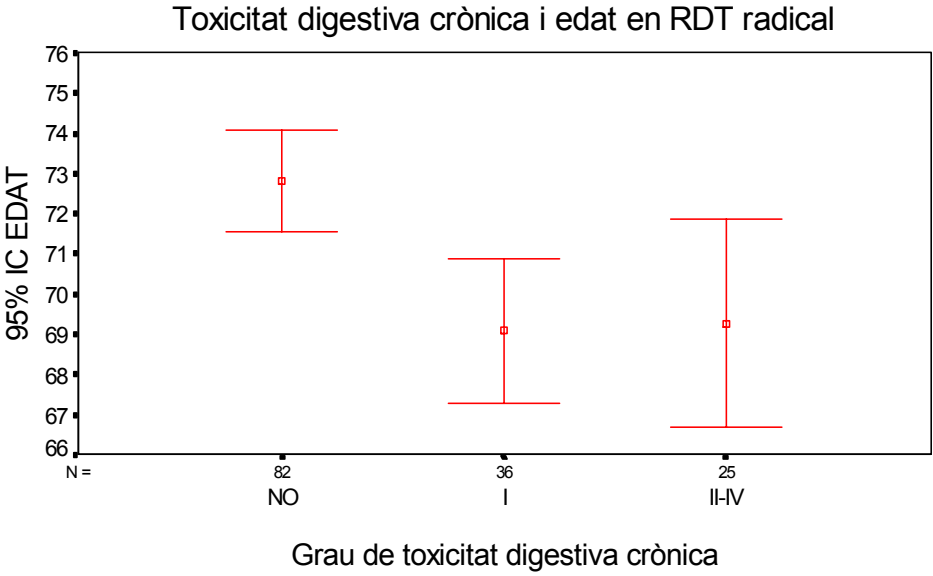
5.9.3 Toxicitat digestiva i urològica en el grup de pacients tractats de forma radical.

En recollir la presentació de toxicitat digestiva en el grup de RDT exclusiva se'n observa de grau I i grau II en 36 i 25 pacients respectivament. Mentre que la toxicitat urològica fou de 45 i 22 per grau I i graus II o superior. La mitjana d'edat per la toxicitat digestiva mostra una tendència a ser inferior en els dos grups de pacients que la presenten (Gràfica 8). La prova de Scheffé mostra que hi ha diferències entre el grup que no presenta toxicitat i els que si, tot i que el resultat de l'anàlisi de la variància llista la significació estadística que per aquesta prova ha de ser de 0,001 o inferior.

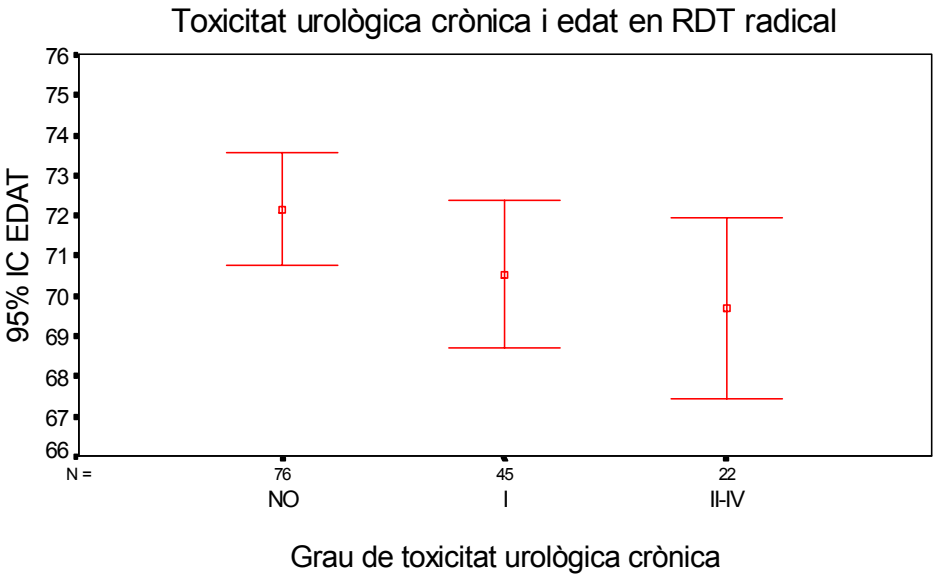
Toxicitat digestiva Crònica (n=143)	NO (n=82)	Grau I (n=36)	Grau II o superior (n=25)	Prova
Mitjana edat \pm DE (amplitut) 95% Interval de confiança per mitjanes Test de Levene per Homogeneïtat de Variances Estadístic g.l.l.1 g.l.l.2 p 0,2913 2 140 0,748	72,83 \pm 5,77 (60-85) 71,56- 74,10 (r)	69,08 \pm 5,35 (54-78) 67,27- 70,89 s	69,28 \pm 6,31 (53-83) 66,67- 71,89 s	ANOVA F= 7,0716 p=0,0012 Prova de Scheffé p<0.05*
Toxicitat urològica Crònica (n=143)	NO (n=76)	Grau I (n=45)	Grau II o superior (n=22)	
Mitjana edat \pm DE (amplitut) 95% Interval de confiança per mitjanes Test de Levene per Homogeneïtat de Variances Estadístic g.l.l.1 g.l.l.2 p 0,8584 2 140 0,426	72,16 \pm 6,12 (59-85) 70,76- 73,56 (r)	70,53 \pm 6,09 (53-83) 68,70- 72,36 ns	69,68 \pm 5,09 (54-76) 67,42- 71,94 ns	ANOVA F= 1,96 p=0,1444 Prova de Scheffé p<0.05*
	*(s) Indica diferències significatives entre parelles de grups amb la variable de referència (r) g.l.l. és graus de llibertat			

Estudi comparatiu de les mitjanes d'edat segons la presentació de toxicitat. Taula 21.

La comparació de les mitjanes d'edat pels grups de toxicitat crònica urològica no mostra cap diferència significativa, encara que manté una tendència a ser superior en el grup que no presenta toxicitat, com s'observa en la Gràfica 9.



Gràfica 8.



Gràfica 9.

5.10. Distribució de les patologies associades.

Un 65,6 % (120) dels pacients presentaven altres patologies cròniques ocasionant una limitació de l'estat funcional i que requerien un tractament mèdic continu. Aquestes patologies associades es presentava en proporcions diferents segons el grups d'edat. Així en pacients fins a 70 anys, un 29 % la presentaven vs. un 36,1% per sobre de 70 anys En distribuir les patologies associades en 4 grups d'edat trobem un increment de les patologies associades de forma progressiva, de 13,7% fins a 19,1% (Taules 18 i 19).

Patologies associades	n	%
No	63	34,4
Cardiorespiratoria	87	47,5
Cirrosi hepàtica	2	1,1
Diabetis	7	3,8
Altres tumors	11	6
Miscel·lània	13	7,1

Distribució de les patologies associades en la totalitat dels pacients. Taula 22.

Les patologies associades s'incrementa amb l'edat, observant-se també aquest increment segons el tipus de radioteràpia (Taula 23).

	RDT postoperatòria	RDT radical	
Patologies associades	16 (8,7)	104 (56,8)	120 (65,6)
Absència de patologies associades	24 (13,1)	39 (21,3)	63 (34,4)
$\chi^2=14,8/p=0,00012$	40 (21,9)	143 (78,1)	183

Comparació de la presència de patologies associades segons el tipus de radioteràpia.
Taula 23.

Aquesta diferència en les patologies associades es segueix mantenint de forma significativa en estratificar per la mitjana d'edats (Taula 24).

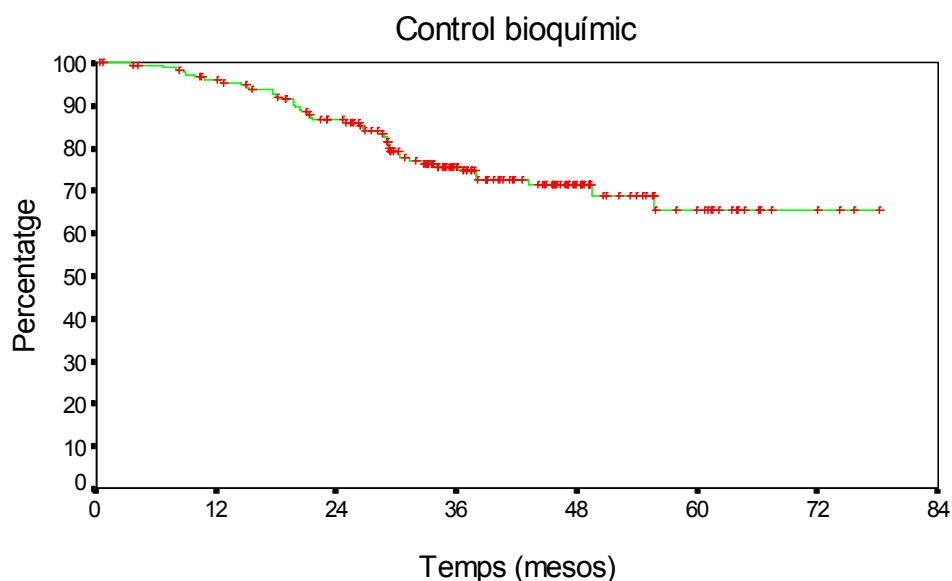
Edat \leq 70	RDT postoperatòria	RDT radical	
Patologies associades	14 (14,7)	40 (42,1)	54 (56,8)
Absència de patologies associades	19 (20)	22 (23,2)	41 (43,2)
$\chi^2=4,3/p=0,0384$	33(34,7)	62 (65,3)	95
Edat $>$ 70	RDT postoperatòria	RDT radical	
Patologies associades	2(2,3)	64 (72,7)	66 (75)
Absència de patologies associades	5(5,7)	17 (19,3)	22 (25)
$\chi^2=8,7/p=0,0031$	7(8)	81 (92)	88

Comparació de la presència de patologies associades segons la distribució dels pacients per la mediana d'edat. Taula 24.

5.11. Control Bioquímic.

5.11.1. Grup general (N=183).

El nombre de recidives bioquímiques, segons els criteris de la ASTRO², en tot el grup fou de 45 (24,6%). El 50 % dels pacients que recidivaren, ho feren abans dels 21,68 mesos (anant de 3,39 fins 55,76 mesos).



Gràfica 10.

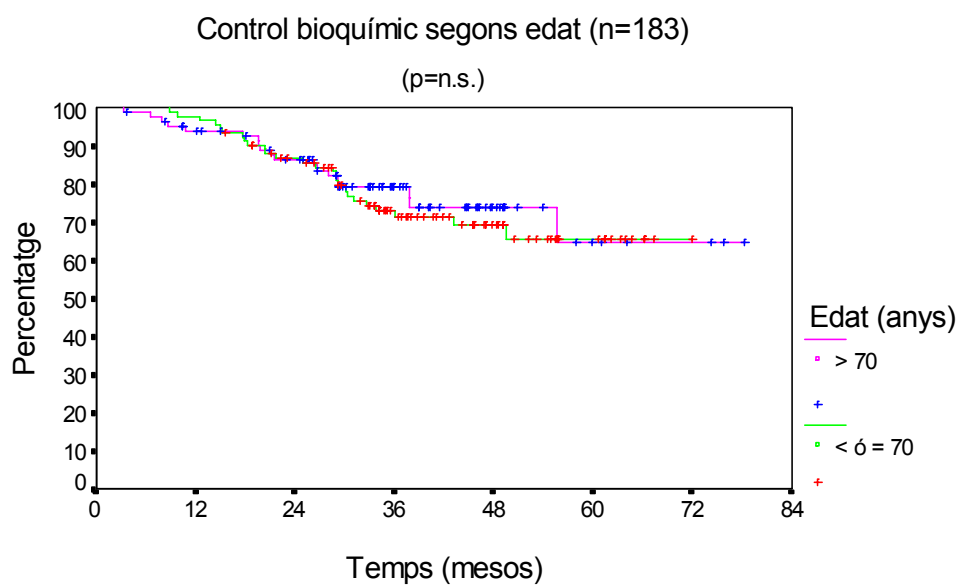
La probabilitat de control bioquímic en tot el grup als 2 i 5 anys (Gràfica 10) fou de 86,67 (IC 95% 81,37-91,87) i 65,5 (IC 95% 54,8-76,4) respectivament.

5.11.1.1 Anàlisi univariant.

L'edat mediana del tractament ràdic de tot el grup (183) és 70 anys. No s'observen diferències en la recidiva bioquímica per sobre i sota d'aquest valor (Gràfica 11). El PSA diagnòstic i l'estadi mostren diferències significatives utilitzant diversos intervals o categories d'aquestes variables. El PSA nadir mostra unes diferències significatives

² Tres elevacions consecutives després d'arribar al PSA nadir, essent el moment de la recidiva el punt mig entre el PSA nadir post-tractament i el primer PSA elevat dels tres. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. Consensus statement: Guidelines for PSA following radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 37:1035-1041;1997

quan està per sobre i per sota de 0,1 ng/ml. Gleason, hormonoteràpia neoadjuvant dosi, volums i energia no mostren cap efecte en el control bioquímic (Taula 25).



Gràfica 11.

N=183			Recidiva bioquímica (Interval fins)		
Factors pronòstic		n	2 anys (%)	5 anys (%)	p
Edat	≤70 a	95	86,93 (12/75)	65,79 (26/11)	0,6743
	>70 a	88	86,49 (11/66)	64,84 (19/5)	26 19
PSA diagnòstic	≤10	70	94,20 (4/60)	77,15 (11/2)	0,0252
	>10	110	81,33 (19/80)	59,56 (34/14)	11 34
	< 20	116	93,69 (7/98)	66,19 (21/7)	0,0019
	≥20	64	73,14 (16/42)	57,28 (24/9)	21 24
	≤10	70	94,2 /4/60	77,15 (11/2)	0,0146
	11-20	51	91,29 (4/41)	58,07 (12/4)	11 12
Estadi	>20	59	72,96 (15/38)	58,08 (22/9)	22
	T1-T2	77	90,49 (7/63)	72,14 (13/9)	0,0146
	T3-T4	106	83,81 (16/78)	61,11 (32/7)	13 32
	T1-T2a	21	89,47 (2/15)	-	0,0073
	T2b	56	90,83 (5/47)	79,07 (9/2)	4
	T3a	83	85,92 (11/63)	69,06 (21/6)	9
Gleason	T3b-T4	23	75,80 (5/15)	35,57(11/1)	21 11
	T2	71	89,64 (7/58)	71,51 (12/9)	0,0221
	T3	104	83,64 (16/77)	61,83(31,7)	12 31
Volum Pelvis (cm ³)	<6	79	87,68 (9/61)	73,92 (15/6)	0,1077
	≥6	104	85,76 (14/80)	58,88(30/10)	15 30
Volum Reducció (cm ³)	<1827	91	84,91 (13/68)	65,45 (23/11)	0,6848
	≥1827	91	88,33 (10/73)	66,63 (22/5)	23 22
Energia (MV)	<810	86	82,61 (14/63)	57,99 (25/11)	0,1961
	≥810	96	90,18 (9/78)	75,61 (20/5)	25 20
Dosi (Gy)	6	77	88,93 (8/60)	75,50 (15/2)	0,2914
	18	106	85,05 (15/81)	61,84 (30/14)	15 30
Tipus RDT	54-69,9	53	78,49 (11/40)	55,68 (17/8)	0,4170
	70	73	92,71 (5/55)	70,50 (17/7)	17 17
	70,1-73	57	87,26 (7/46)	74,36 (11/1)	11
Hormonoteràpia Neoadjuvant	Radical	143	89,50 (14/111)	67,96 (32/8)	0,3829
	Postoperatòria	40	77,03 (9/30)	59,79 (13/8)	32 13
PSA nadir (mediana)	No	48	73,58 (12/33)	55,56 (16/7)	0,1623
	Si	135	91,44 (11/108)	72,60 (29/8)	16 29
PSA nadir (mediana)	≤0,1	99	94,77 (5/85)	79,61 (16/12)	0,0010
	>0,1	83	76,56 (18/56)	46 (29/4)	16 29
			(esdeveniments/ pacients en risc)		

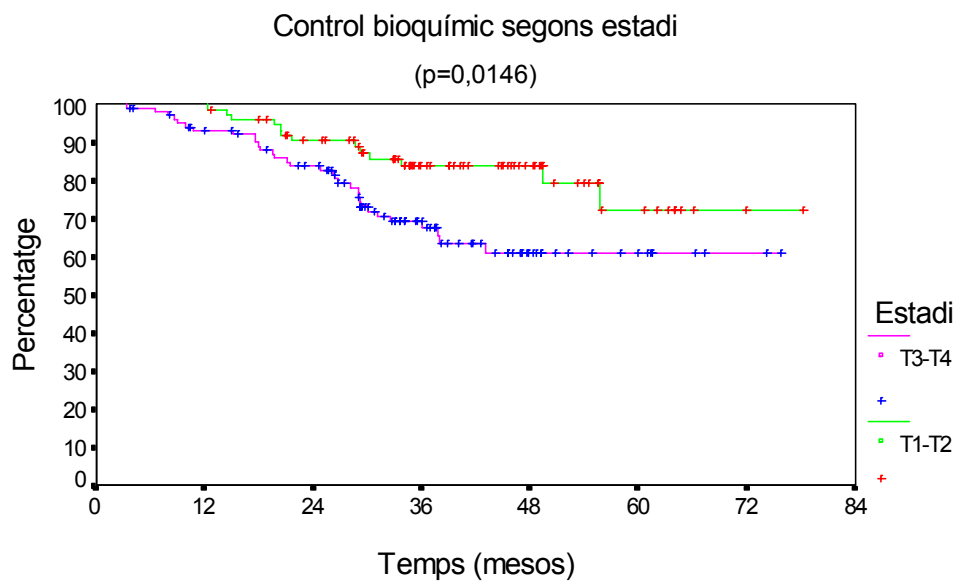
Anàlisi univariant per recidiva bioquímica. Taula 25.

5.11.1.2 Anàlisi multivariant.

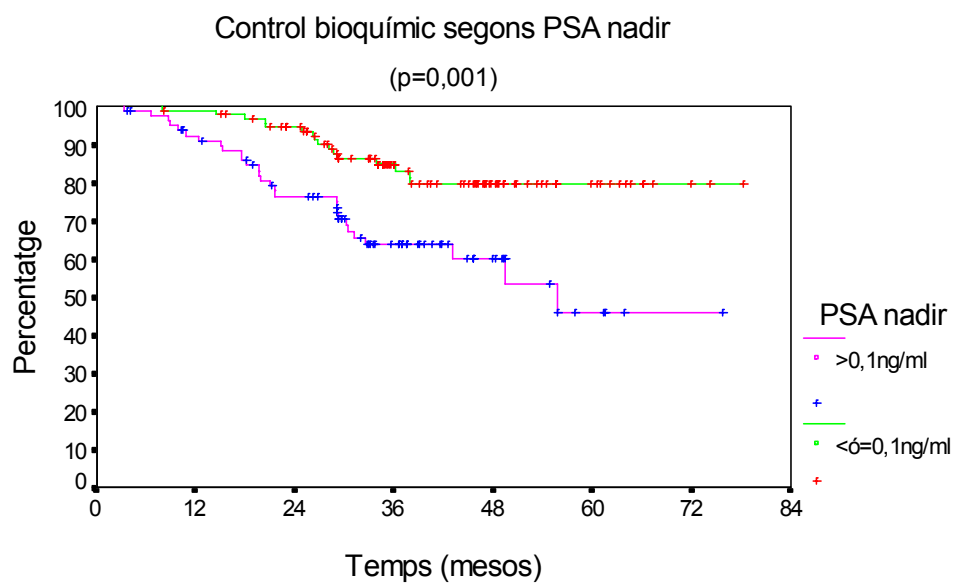
En l'estudi multivariant l'estadi, el PSA nadir, el tipus de radioteràpia mostren un efecte sobre el control bioquímic. El PSA diagnòstic resta proper a la significació estadística.(Taula 26).

Factors pronòstic supervivència lliure de recidiva BQ	β	EE	e^{β}	Interval de confiança del 95%	χ^2	p
N=183						
Estadi (T1-2 vs T3-4)	-0,4466	0,2059	0,6398	0,4274 - 0, 9578	5,1114	0,0238
PSA nadir ($\leq 0,1$ vs $>0,1$)	-0,6308	0,1762	0,5322	0,3767 - 0,7517	13,9007	0,0002
Tipus RDT (postoperatòria o radical)	0,5838	0,2067	0,5578	0,3720 - 0,8363	7,2378	0,0071
PSA diagnòstic (<20 vs \geq 20ng/ml)	0,3150	0,1618	0,7298	0,5315 - 1,0021	3,7691	0,0522

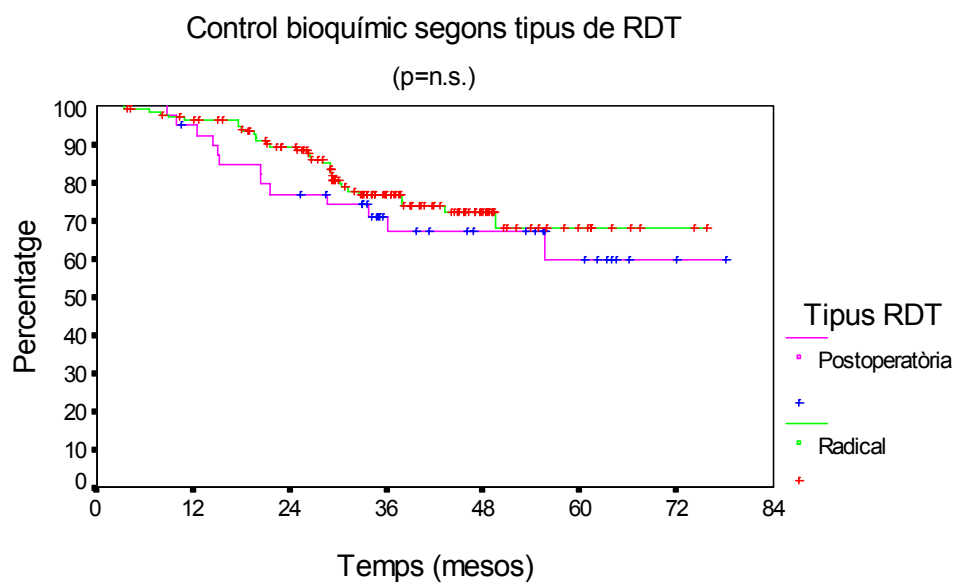
Anàlisi multivariant per control bioquímic. Taula 26.



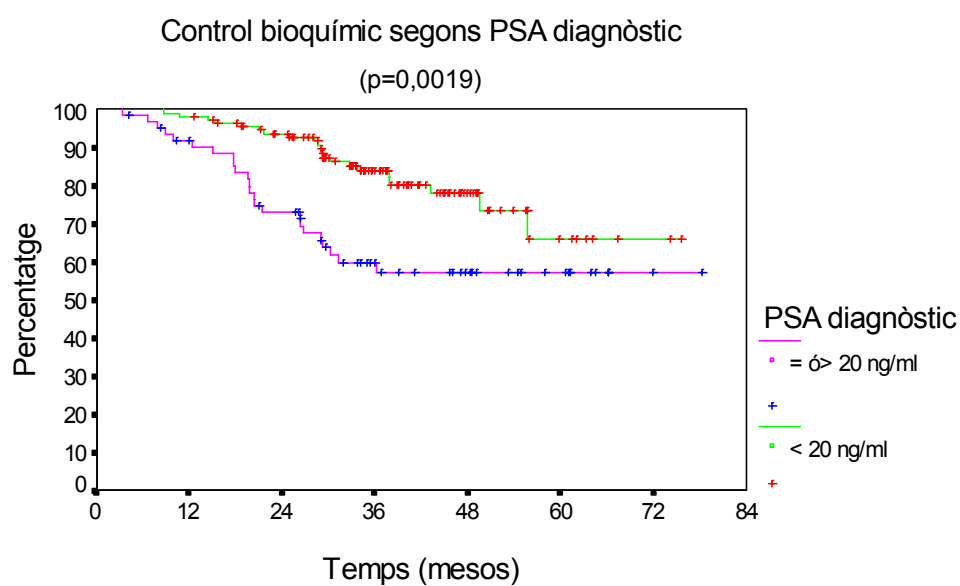
Gràfica 12.



Gràfica 13.



Gràfica 14.



Gràfica 15.

5.11.2 Grup de tractament postoperatori (n=40).

5.11.2.1 Anàlisi univariant.

Entre els 36 pacients amb estadi patològic T3a i T3b, s'observa una diferència significativa pel que fa al recidiva bioquímica. Així, realitzant la comparació d'aquests dos grups, el primer (pT3a) amb 17 pacients, va tenir una recidiva bioquímica (5,9%), mentre que en el segon (pT3b) de 19 pacients 9 recidivaren (47,4 %). En l'estudi univariant de factors pronòstic aquesta diferència fou significativa. En el primer grup la probabilitat d'estar lliure de recidiva és de 93,33 % des dels 33 mesos, mentre que la probabilitat als 5 anys és del 46,69% en l'altre grup. La diferència és significativa ($p=0,002$)

En agrupar el grau de Gleason postoperatori en menor de 6 i més gran o igual a 6, s'observa que d'11 pacients en el primer grup es produeix una recidiva bioquímica (9%), i en el segon de 29 recidivaren 13 (44,82%). En el primer grup la probabilitat d'estar lliure de recidiva es manté en el 90,91 % des de los 21 mesos fins els 5 anys, mentre que la probabilitat als 2 i 5 anys és del 68,14% y del 47,24% respectivament.

Recidiva bioquímica			Postoperatòria		
Tipus de radioteràpia					
Factors pronòstic		n	2 anys (%)	5 anys (%)	p
Edat	≤65 a	20	85 (3/17)	66,57 (6/5)	0,5305
	>65 a	20	66,87 (6/12)	50,15 (7/3)	6 7
PSA diagnòstic	≤10	7	85,71 (1/6)	85,71 (1/1)	0,3488
	>10	32	74,19 (8/23)	55,19 (12/7)	1 12
	≤20	21	80 (4/16)	51,07 (7/3)	0,8845
	>20	18	83,33 (5/13)	65 (6/5)	7 6
PSA PreRDT	<1	24	78,26 (5/18)	67,73 (7/6)	0,5308
	≥1	16	73,66(4/11)	44,20 (6/1)	7 6
Estadi	T2	32	80,65 (6/25)	65,30 (9/7)	0,0635
	T3	8	60 (3/4)	-	9 4
Estadi patològic	pT2b	4	50 (2/2)	-	0,0037
	pT3a	17	100 (0/16)	93,33 (1/4)	3
	pT3b	19	59,26 (7/10)	43,90 (9/2)	1 9
Gleason	<6	15	78,57 (3/11)	78,57 (3/3)	0,2220
	≥6	25	75,27 (6/18)	48,54 (10/5)	3 10
Gleason patològic	<6	11	90,91(1/10)	90,91 (1/1)	0,0586
	≥6	29	68,14 (9/19)	48,93(12/5)	1 12
Interval cirurgia-radioteràpia (mesos)	≤3,8	19	72,22 (5/13)	64,20 (6/20)	0,9322
	>3,8	21	80,20 (4/16)	46,06 (7/2)	6 7
Dosi	<65	19	83,33 (3/15)	68,75 (5/5)	0,4677
	≥65	21	70,18(6/14)	48,87 (8/3)	5 8
Volum Pelvis (cm ³)	≤812,25	20	78,95 (4/15)	70,18 (5/3)	0,4625
	>812,25	20	73,89 (5/14)	52,41 (8/5)	5 8
Volum Reducció (cm ³)	<810	18	83,33 (3/15)	59,11 (6/5)	0,6049
	≥810	22	70,37 (6/14)	64,51 (7/3)	6 7
PSA nadir	≤0,0	24	91,67 (2/22)	81,48 (4/8)	0,0004
	>0,0	16	50,56 (7/7)	-	4 9
Interval de temps per assolir el PSA nadir (mesos)	≤3	28	77,78 (6/21)	64,24 (9/7)	0,9121
	>3	12	72,73 (4/8)	36,36 (4/1)	9 4
Hormonoteràpia neoadjuvant	No	37	80 (7/28)	64,36 (10/8)	<0,0001
	Si	3	33,3(2/1)	-	10 3
			(esdeveniments/ pacients en risc)		

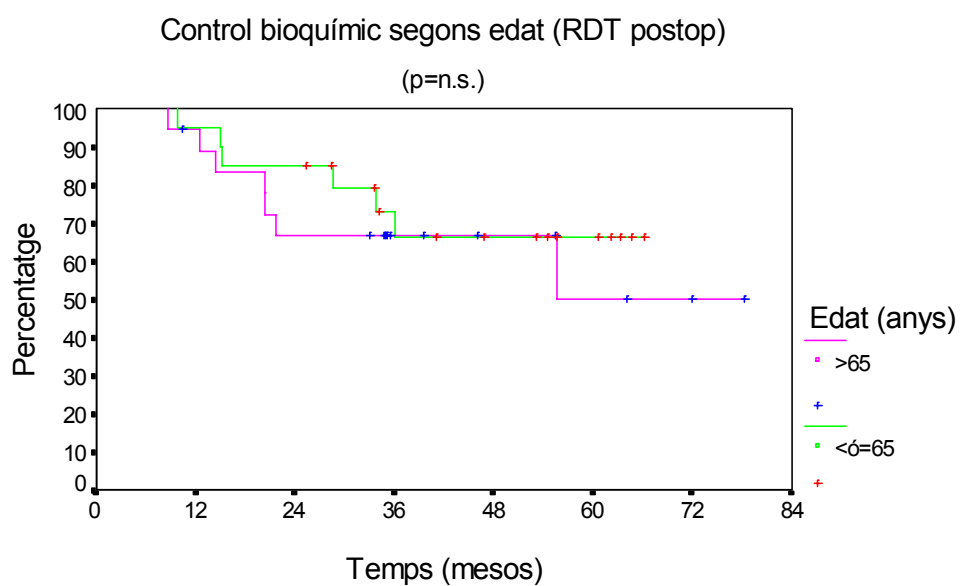
Anàlisi univariant per recidiva bioquímica. Taula 27.

5.11.2.2 Anàlisi multivariant.

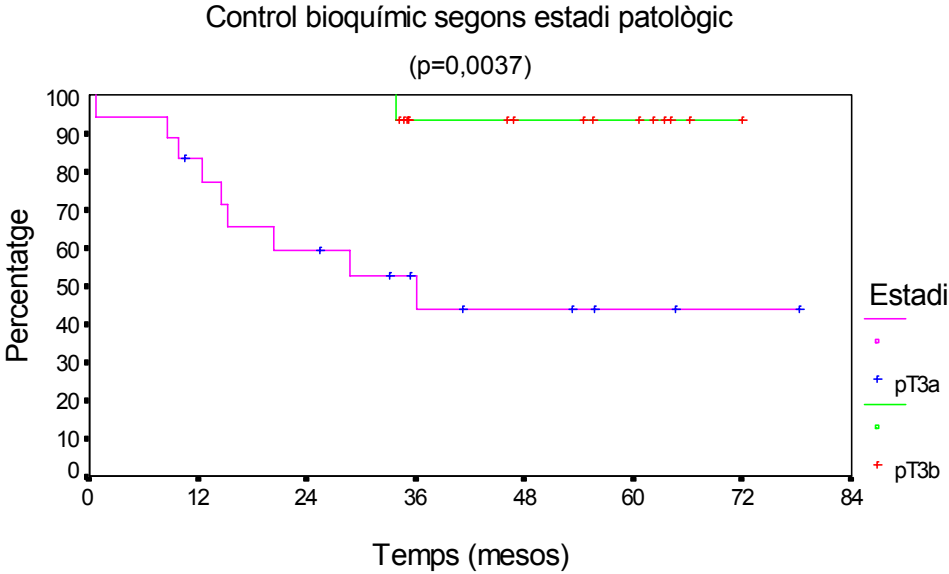
Factors pronòstic per supervivència lliure de recidiva BQ	β	EE	e^{β}	Interval de confiança del 95%	χ^2	p
n=40						
Estadi (pT3a vs pT3b)	-0,7001	0,3046	0,4965	0,2733- 0,9021	5,9917	0,0144
PSA nadir ($\leq 0,0$ vs $>0,0$ ng/ml)	-0,9718	0,3110	0,3784	0,2057- 0,6961	11,2484	0,0008

Anàlisi multivariant per control bioquímic. Taula 28.

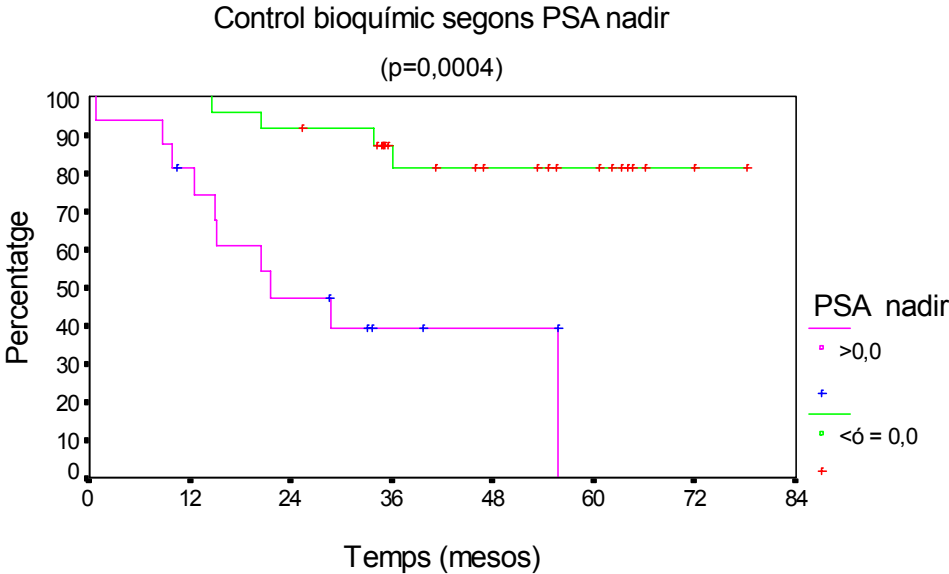
L'edat no va assolir cap significació estadística, per a control bioquímic, en pacients postoperatoris (Gràfica 16). Els factors pronòstic per supervivència lliure de recidiva BQ en postoperatoris, foren en l'estudi univariant l'estadi patològic, el PSA nadir i l'hormonoteràpia prèvia. En l'estudi multivariant només es mantingueren significatius l'estadi patològic (Gràfica 17) i el PSA nadir (Gràfica 18).



Gràfica 16.



Gràfica 17.



Gràfica 18.

5.11.3. Grup de tractament radical (n=143).

5.11.3.1. Anàlisi univariant.

En aquest grup de 143 pacients esdevenen factors estadísticament significatius de recidiva bioquímica, el PSA diagnòstic (per damunt o per sota de 20 ng/ml) l'estadi clínic (estadi inicial vs. localment avançat), el PSA nadir i l'hormonoteràpia neoadjuvant. Factors com el PSA diagnòstic entre menor i major de 10 i el volum de reducció per a la sobreimpressió prostàtica assoleixen valors en els límits de la significació ($p < 0,0605$ i $p < 0,0624$) (Taula 29).

Recidiva bioquímica Tipus de radioteràpia			Radical		
Factors pronòstic		n	2 anys (%)	5 anys (%)	p
Edat	<72a	69	92,47 (5/56)	65,89 (16/5)	0,8709
	≥72a	74	86,84 (9/56)	71,82 (16/2)	16
PSA diagnòstic	≤ 10	63	95,13 (3/54)	76,13 (10/1)	0,0605
	>10	78	84,52 (11/56)	62,14 (22/7)	10
	<20	95	96,69 (3/82)	72,92 (14/4)	0,0001
	≥20	46	73,62 (11/29)	53,16 (18/4)	14
Estadi	T1-T2	45	97,62 (1/38)	73,49 (4/1)	0,0062
	T3-T4	98	85,75 (13/74)	63,07 (28/7)	4
	T2	39	97,22 (1/32)	70,40 (3/1)	0,008
	T3	96	85,59 (13/73)	63,88 (27/7)	3
Gleason	<6	63	89,89 (6/49)	69,65 (12/3)	0,3153
	≥6	80	89,35 (8/62)	65,71 (20/5)	12
Dosi (Gy)	54-69,9	18	82,35 (3/14)	48,80 (5/2)	0,7291
	70	68	93,81 (4/52)	69,85 (16/5)	5
	70,1-73	57	87,26 (7/46)	74,36 (11/1)	16
Volum Pelvis (cm ³)	<1827	53	92,02 (4/41)	73,12 (11/3)	0,8999
	≥1827	89	88,05 (10/71)	67,30 (21/5)	11
Volum Reducció (cm ³)	<810	68	82,45 (11/48)	56,71 (19/6)	0,0624
	≥810	74	95,81 (3/64)	78,88 (13/2)	19
PSA nadir (ng/ml)	≤0,1	70	97,03 (2/59)	80,81 (10/4)	0,0193
	>0,1	72	82,21 (12/53)	55,78 (22/4)	10
Hormonoteràpia Neoadjuvant	No	11	51,14 (5/5)	-	0,0005
	Si	132	92,80 (9/107)	74,42 (26/8)	6
			(esdeveniments/ pacients en risc)		26

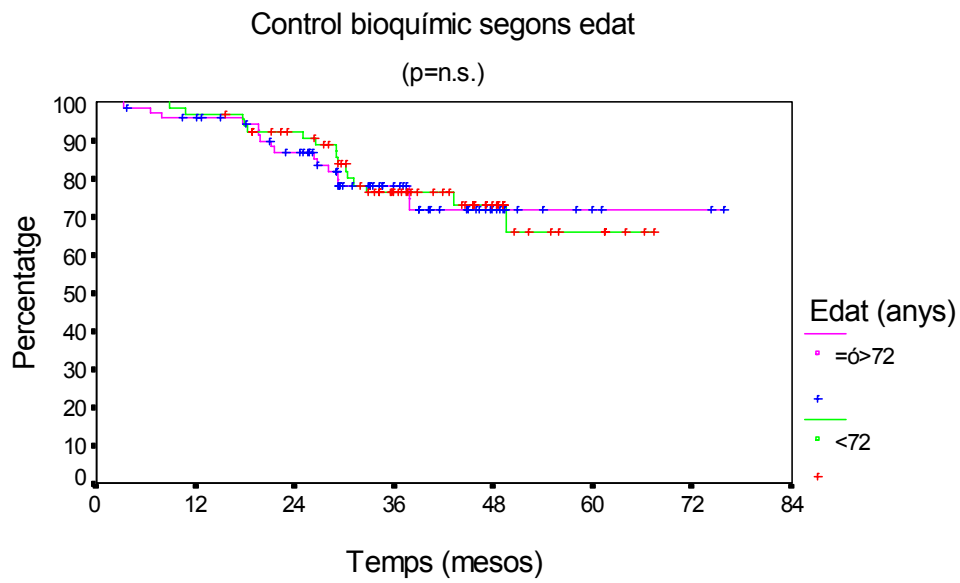
Anàlisi univariant per recidiva bioquímica. Taula 29.

5.11.3.2 Anàlisi multivariant.

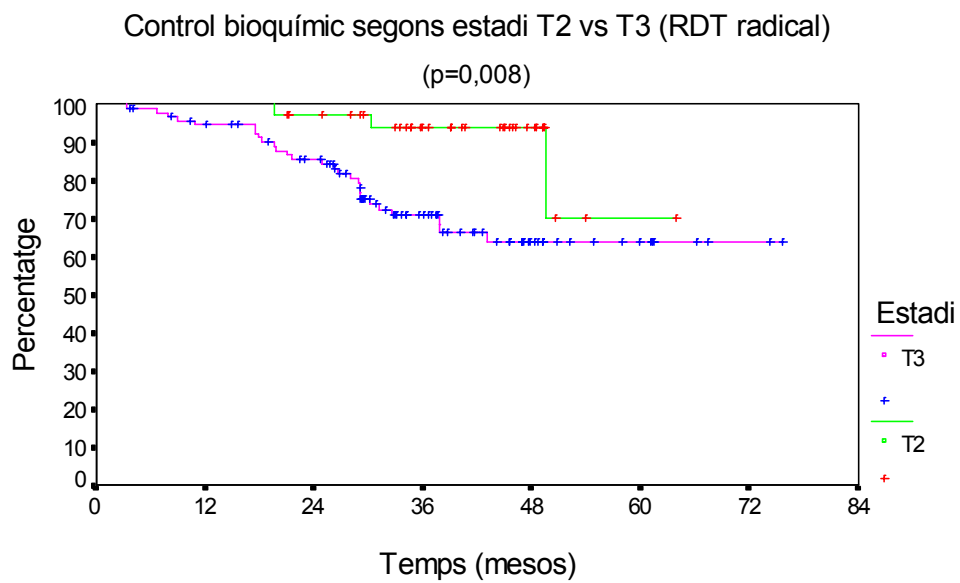
En l'estudi multivariant de recidiva bioquímica pel grup de radioteràpia radical tenen significació estadística l'estadi clínic (T2 vs. T3) (Gràfica 20), el PSA diagnòstic (major o menor de 20) (Gràfica 21), i finalment l'hormonoteràpia neoadjuvant (Gràfica 22 i Taula 30).

Factors pronòstic supervivència lliure de recidiva BQ	β	EE	e^{β}	Interval de confiança del 95%	χ^2	p
n=143						
Estadi (T2 vs T3)	-0,7018	0,3206	0,4957	0,2644-0,9292	6,4282	0,0112
PSA diagnòstic (<20 vs \geq 20ng/ml)	-0,4102	0,1998	0,6635	0,4485- 0,9816	4,1757	0,0410
Hormonoteràpia neoadjuvant (no vs si)	0,8494	0,2487	2,3382	1,4361-3,807	8,9417	0,0028

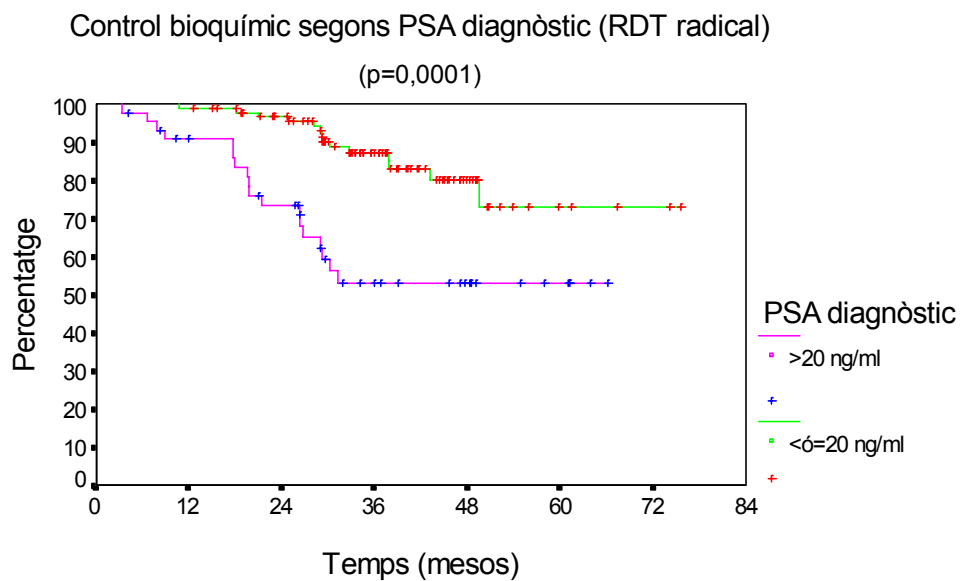
Anàlisi multivariant per control bioquímico. Taula 30.



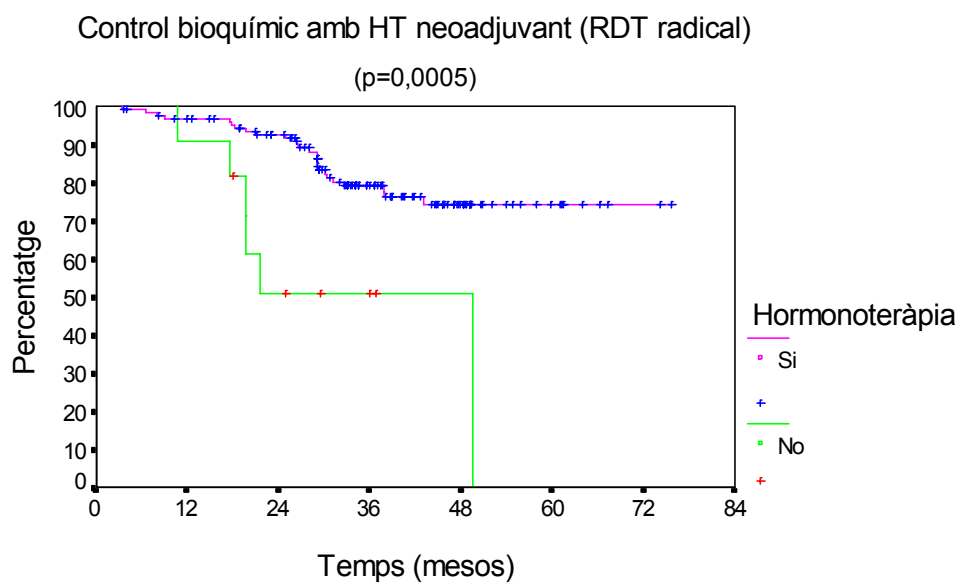
Gràfica 19.



Gràfica 20.



Gràfica 21.



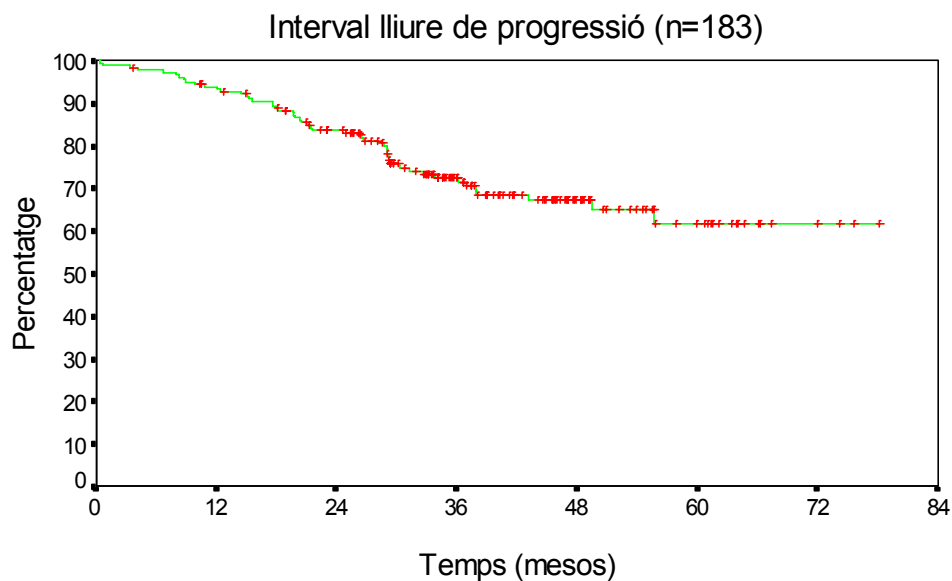
Gràfica 22.

5.12 Progressió.

5.12.1 Grup general (N=183).

Sis pacients van presentar metàstasis òssies, 1 recidiva local i metastàtica al mateix temps i 1 només en un cas la progressió fou exclusivament local. La mitjana de temps de les progressions no bioquímiques fou de 13 mesos, amb una mediana de 10 mesos, anant de 0,4 fins 36,9 mesos.

La probabilitat d'estar lliure de progressió en tot el grup als 2 i 5 anys fou de 83,74 (IC 95% 78,2-89,28) i 61,94 (IC 95% 51,5-72,4) (Gràfica 23).



Gràfica 23.

5.12.1.1 Anàlisi univariant.

En l'anàlisi univariant de progressió de la malaltia esdevenen factors estadísticament significatius el PSA diagnòstic , fins i tot si s'estratifica en major o menor de 10 ng/ml, l'estadi clínic (T1- T2 vs. T3-T4, o fins i tot T1-T2a vs. T2b vs. T3a, vs. T3b-T4) , i finalment la xifra del PSA nadir. (Taula 31)

N=183			Progressió (Interval fins)		
Factors pronòstic		n	2 anys (%)	5 anys (%)	p
Edat	≤70 a	95	84,12 (15/75)	62,18 (30/11)	0,7551
	>70 a	88	83,39 (14/66)	61,43 (23/5)	30 23
PSA diagnòstic	≤10	70	92,81 (5/60)	76,02 (12/2)	0,0071
	>10	110	77,54 (24/80)	54,74 (41/14)	12 41
	< 20	116	92,02 (9/98)	65,01 (23/7)	0,0001
	≥20	64	68,37 (20/42)	49,75 (30/9)	23 30
	≤10	70	92,81 (5/60)	76,02 (12/2)	0,0024
	11-20	51	87,67 (6/41)	55,77 (14/5)	12 14
Estadi	>20	59	69,08 (18/38)	51,01 (27/9)	27
	T1-T2	77	89,31 (8/63)	71,21 (14/9)	0,0031
	T3-T4	106	79,62 (21/78)	55,64 (39/7)	14 39
	T1-T2a	21	85,21 (3/15)	-	0,0004
	T2b	56	90,83 (5/48)	79,07 (9/9)	5 9
	T3a	83	83,68 (13/63)	63,67 (25/6)	25
Gleason	T3b-T4	23	65,22 (8/15)	30,60 (14/1)	14
	T2	71	88,38 (8/58)	70,50 (13/9)	0,0069
	T3	104	80,18 (20/77)	56,82 (37/7)	13 37
Volum Pelvis (cm ³)	<6	79	84,24 (12/61)	68,10 (20/6)	0,2729
	≥6	104	83,17 (17/80)	57,11 (33/10)	20 33
Volum Reducció (cm ³)	<1827	91	81,91 (16/68)	59,98 (28/11)	0,4905
	≥1827	91	85,39 (13/73)	64,41 (25/5)	28 25
Energia (MV)	<810	86	80,65 (16/63)	53,91 (29/11)	0,2038
	≥810	96	86,25 (13/78)	72,32 (24/5)	29 24
Tipus RDT	6	77	85,28 (11/60)	68,84 (20/2)	0,6041
	18	106	82,62 (10/81)	60,07 (33/14)	20 33
Dosi (Gy)	54-69,9	53	75,47 (13/40)	53,54 (19/8)	0,4747
	70	73	88,72 (8/55)	65,49 (21/6)	19 21
	70,1-73	57	85,67 (8/46)	71,27 (13/1)	13
Hormonoteràpia Neoadjuvant	Radical	143	86,34 (19/112)	63,89 (39/8)	0,5074
	Postoperatoria	40	74,51 (10/29)	57,73 (14/8)	39 14
PSA nadir (mediana)	No	48	72,05 (13/37)	51,54 (18/7)	0,2053
	Si	135	87,92 (16/108)	69,05 (35/8)	18 35
			(esdeveniments/ pacients en risc)		

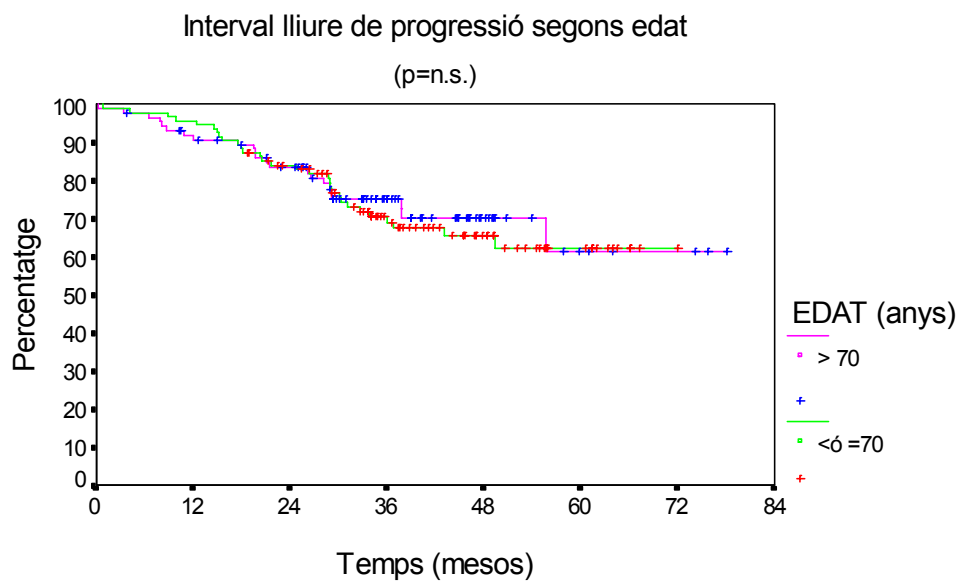
Anàlisi univariant per interval lliure de progressió. Taula 31.

5.12.1.2 Anàlisi multivariant.

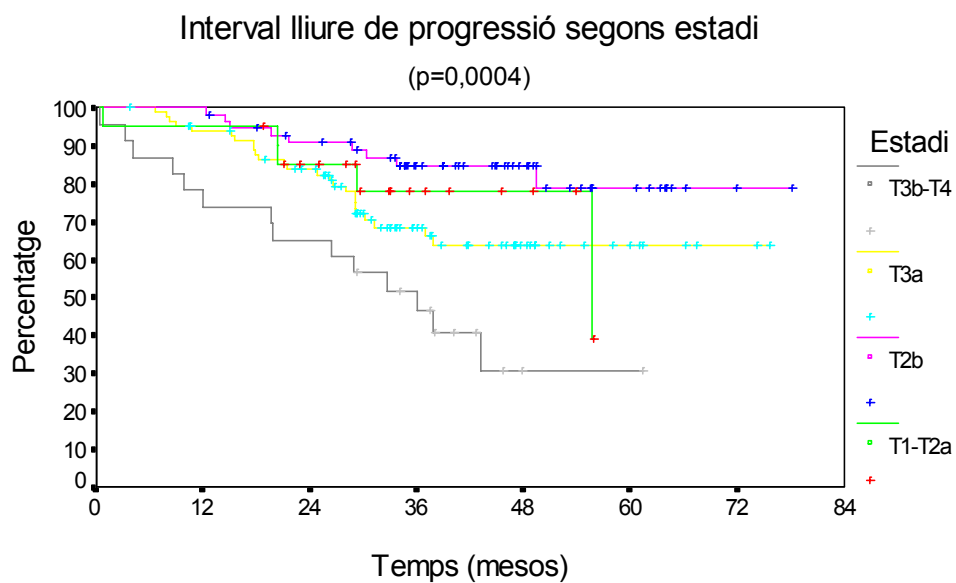
En l'anàlisi multivariant sobre l'interval lliure de progressió romanen estadísticament significatius el següents factors pronòstics; l'estadi tumoral (Gràfica 25), però tan sols la relació T2b versus T3b-T4, la xifra del PSA nadir (menor o major de 0,1 ng/ml) (Gràfica 26), l'hormonoteràpia neoadjuvant (Gràfica 27) i el PSA diagnòstic (Gràfica 28), tenint com a punt de tall la xifra de 20 ng/ml (Taula 32).

Factors pronòstic supervivència lliure de progressió	β	EE	e^{β}	Interval de confiança del 95%	χ^2	p
N=183						
Estadi (T2b vs T3b-T4)	-0,8268	0,3094	0,4374	0,2385- 0,8022	7,1403	0,0075
PSA nadir ($\leq 0,1$ vs $>0,1$)	-0,5242	0,1581	0,5920	0,4342- 0,8071	11,8031	0,0006
Hormonoteràpia neoadjuvant (no vs si)	0,4457	0,1773	1,5616	1,1032 -2,2105	6,0451	0,0139
PSA diagnòstic (<20 vs ≥ 20 ng/ml)	-0,3900	0,1636	0,6770	0,4913-0,9330	5,6685	0,0173

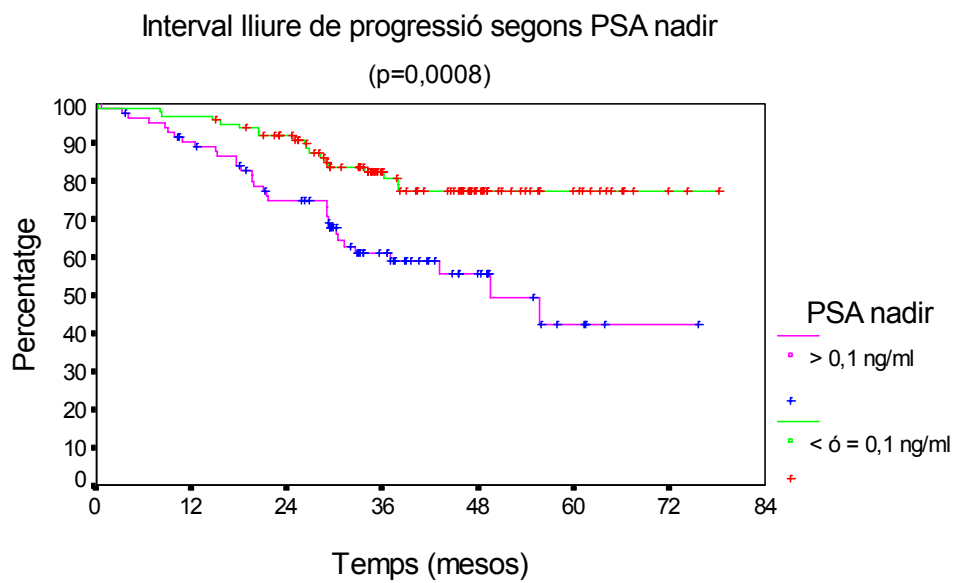
Anàlisi multivariant per interval lliure de progressió. Taula 32.



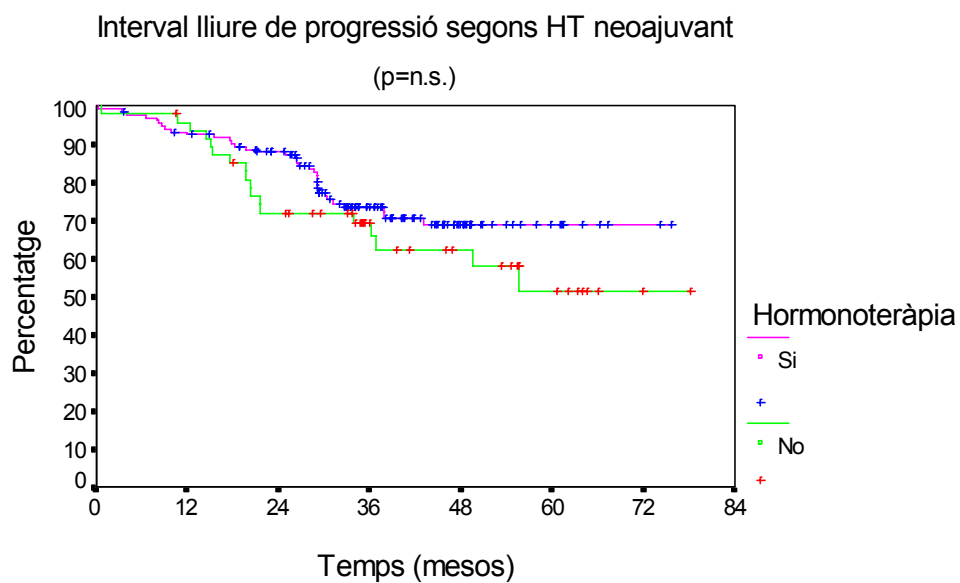
Gràfica 24.



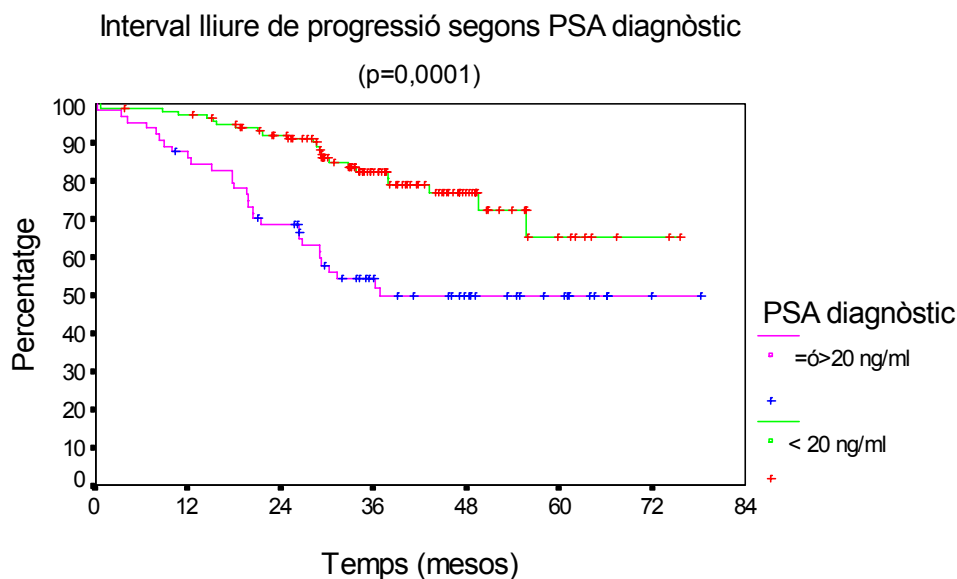
Gràfica 25



Gràfica 26.



Gràfica 27.



Gràfica 28.

5.12.2 Grup de tractament postoperatori (n=40).

5.12.2.1 Anàlisi univariant.

En el grup de pacients tractats amb irradiació de forma postoperatoria, com en les ocasions anteriors l'edat no esdevé un factors pronòstic de progressió estadísticament significatiu. Així els pacients amb 65 o menys anys tenen una probabilitat d'estar lliures de progressió als 2 i 5 anys del 85% i 66,57% respectivament, mentre que els majors de 65 anys la presenten entre el mateix període de temps de 2 i 5 anys del 63,53% i del 47,65%. La diferència, com hem esmentat anteriorment, no és estadísticament significativa ($p=0,3828$) (Gràfica 29).

Per la seva banda l'estadi tumoral patològic sí que esdevé un factor significatiu quan s'estratifica entre T3a i T3b (Gràfica 30), així com també el Gleason patològic (menor o igual a 6 vs. major de 6), la xifra assolida de PSA nadir (Gràfica 31) i finalment l'ús o no d'hormonoteràpia neoadjuvant (Taula 33).

Progressió Tipus de radioteràpia			Postoperatòria		
Factors pronòstic		n	2 anys (%)	5 anys (%)	p
Edat	≤70 a	33	72,73 (9/24)	61,07 (12/6)	0,7125
	>70 a	7	85,71 (1/5)	57,14 (2/2)	12
	≤65 a	20	85 (3/17)	66,57 (6/5)	0,3828
	>65 a	20	63,53 (7/12)	47,65 (8/3)	6
PSA diagnòstic	≤10	7	85,71 (1/6)	85,71 (1/1)	0,3074
	>10	33	72,10 (9/23)	53,63 (12/37)	1
	<20	21	76,19 (5/16)	48,64 (8/3)	0,6984
	≥20	18	72,22 (5/13)	65 (6/5)	8
PSA PreRDT	<1	24	75 (6/18)	64,90 (8/6)	0,7021
	≥1	16	47,40(8/7)	44,20 (6/1)	8
Estadi	T2	32	78,13 (7/25)	63,26 (10/8)	0,1080
	T3	8	60 (3/4)	-	10
Estadi Patològic	pT2b	4	50 (2/2)	-	0,0068
	pT3a	17	100 (0/16)	93,33 (1/4)	3
	pT3b	19	56,14 (8/10)	41,59 (10/2)	1
					10
Gleason	<6	15	73,33 (4/11)	73,33 (4/3)	0,4039
	≥6	25	75,27 (6/18)	48,54 (10/5)	4
Gleason Patològic	<6	11	90,91(1/10)	90,91 (1/1)	0,0470
	≥6	29	68,14 (9/19)	47,24(13/6)	13
Interval cirurgia- radioteràpia (mesos)	≤3,8	19	68,42 (6/13)	60,82 (7/20)	0,8408
	>3,8	21	80,20 (4/16)	46,06 (6/2)	7
Dosi	<65	19	78,95 (4/15)	65,13 (6/5)	0,6757
	≥65	21	70,18(6/14)	48,87 (8/3)	6
Volum Pelvis (cm ³)	≤812,25	20	75 (5/15)	66,67 (6/3)	0,6604
	>812,25	20	73,89 (5/14)	52,41 (8/5)	8
Volum Reducció (cm ³)	<810	18	72,73 (6/16)	54,30 (8/4)	0,8789
	≥810	22	76,74 (4/13)	61,55 (6/4)	6
PSA nadir	≤0,0	24	91,67 (2/22)	81,48 (4/8)	0,0002
	>0,0	16	47,40 (8/7)	-	4
Interval de temps per assolir el PSA nadir (mesos).	≤3	28	75 (7/21)	61,94 (10/8)	0,9443
	>3	12	72,73 (4/8)	36,36 (4/1)	10
Hormonoteràpia Neoadjuvant	No	37	80 (7/28)	64,36 (10/8)	<0,0001
	Si	3	33,3(2/1)	-	11
			(esdeveniments/ pacients en risc)		

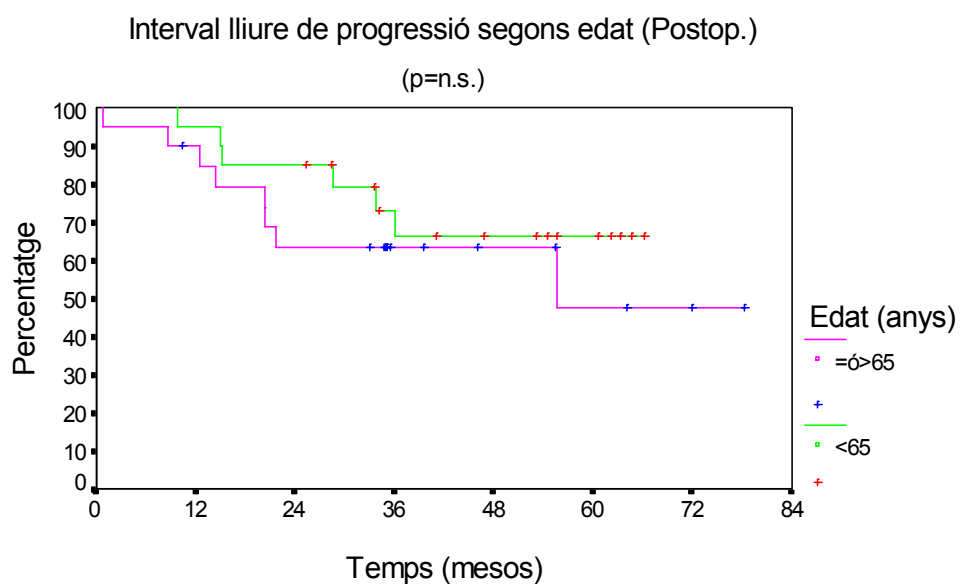
Anàlisi univariant per interval lliure de progressió. Taula 33.

5.12.2.2 Anàlisi multivariant.

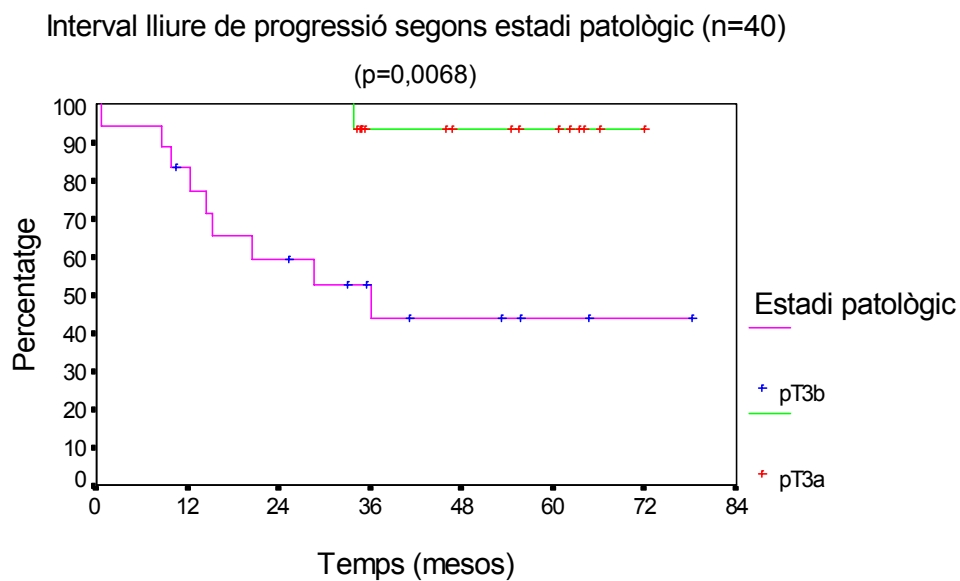
En l'anàlisi multivariant de factors pronòstics de supervivència lliure de progressió tenen significació estadística l'estadi patològic (pT3a vs. pT3b, Gràfica 30) i la xifra del PSA nadir (Gràfica 31) (Taula 34) .

Factors pronòstic per supervivència lliure de progressió	β	EE	e^{β}	Interval de confiança del 95%	χ^2	p
n=40						
Estadi (pT3a vs pT3b)	-0,7001	0,3046	0,4965	0,2733- 0,9021	5,9917	0,0144
PSA nadir ($\leq 0,0$ vs $>0,0$ ng/ml)	-0,9718	0,3110	0,3784	0,2057- 0,6961	11,2484	0,0008

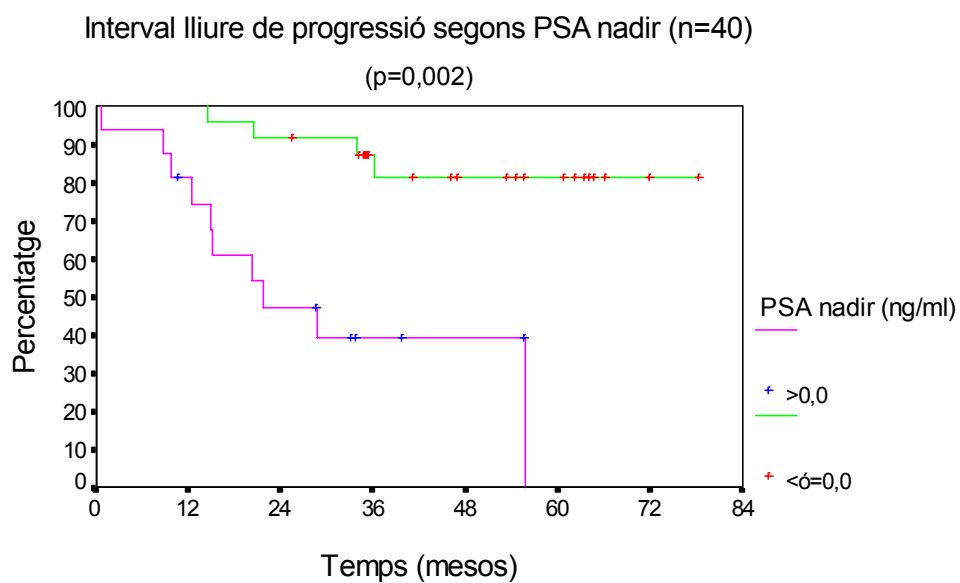
Anàlisi multivariant interval lliure de progressió. Taula 34.



Gràfica 29.



Gràfica 30.



Gràfica 31.

5.12.3 Grup de tractament radical (n=143).

5.12.3.1 Anàlisi univariant.

En el grup de pacients tractats amb irradiació i intenció esdevenen factors pronòstics, en l'anàlisi univariant, el PSA diagnòstic, amb la xifra de tall tant a 10 ng/ml com a 20 ng/ml, l'estadi clínic tumoral (localitzat vs. localment avançat), el volum de reducció del camp de sobreimpressió, la xifra del PSA nadir i finalment l'hormonoteràpia neoadjuvant (Taula 35).

Progressió			Radical		
Tipus de radioteràpia					
Factors pronòstic		n	2 anys (%)	5 anys (%)	p
Edat	≤70 a	62	100 (0/62)	48,28 (15/8)	0,9575
	>70 a	81	96,12 (3/71)	60,80 (15/9)	18
	<72a	69	88,41 (8/56)	61,02 (20/5)	21
	≥72a	74	84,40 (11/56)	68,32 (19/3)	0,9941
PSA diagnòstic	≤10	63	93,60 (4/54)	74,90 (11/1)	0,0147
	>10	78	80,01 (15/57)	55,75 (28/7)	11
	<20	95	95,62 (4/82)	72,12 (15/4)	28
	≥20	46	66,86 (15/29)	42,79 (24/4)	<0,0001
Estadi	T1-T2	45	97,62 (1/38)	73,49 (4/1)	0,001
	T3-T4	98	80,06 (19/72)	57,12 (35/7)	4
	T2	39	97,22 (1/33)	70,40 (3/1)	33
	T3	96	81,82 (17/73)	58,42 (33/7)	0,0019
Gleason	<6	63	86,96 (8/50)	63,89 (16/3)	0,4892
	≥6	79	85,67 (11/62)	63 (25/5)	16
Dosi	54-69,9	18	77,78 (4/14)	46,09 (6/2)	0,6462
	70	68	89,51 (7/52)	64,50 (20/5)	6
	70,1-73	57	85,67 (8/46)	71,27 (13/1)	20
					13
Volum Pelvis (cm ³)	< 1827	53	88,30 (6/41)	62,81 (15/3)	0,5164
	≥1827	89	85,05 (13/71)	65 (24/5)	15
Volum Reducció (cm ³)	<810	68	79,97 (13/48)	51,29 (23/6)	0,0499
	≥810	74	91,81 (6/64)	75,59 (16/2)	23
PSA nadir	≤0,1	70	92,81 (5/59)	77,29 (13/4)	0,0309
	>0,1	72	81,04 (13/53)	51,84 (25/4)	13
Interval de temps per assolir el PSA nadir. (mesos)	≤3	84	86,60 (11/63)	69,10 (21/4)	0,7338
	>3	59	86,07 (8/49)	58,30 (18/4)	21
Hormonoteràpia Neoadjuvant	No	11	51,14 (5/5)	-	0,0006
	Si	132	89,17 (14/107)	70,74 (32/8)	7
			(esdeveniments/ pacients en risc)		32

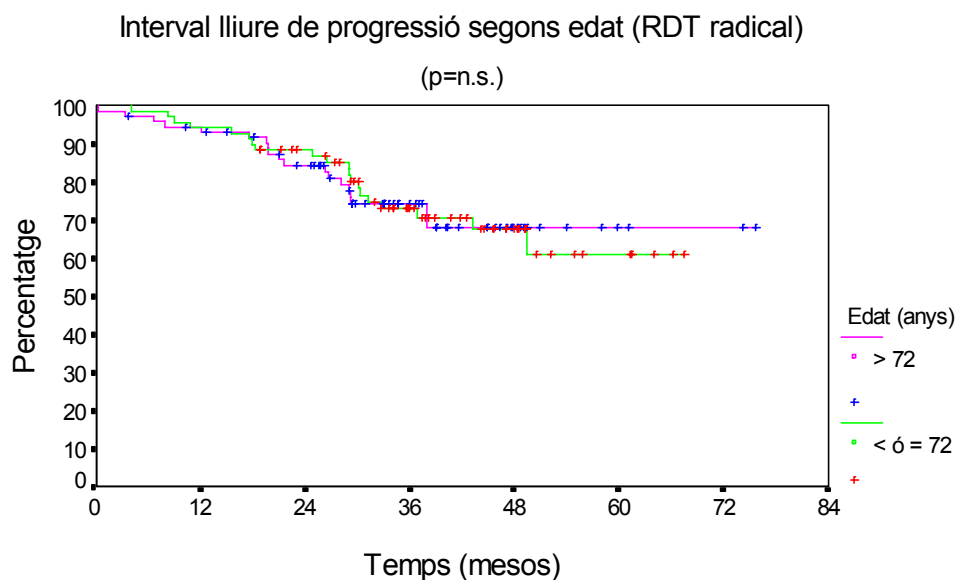
Anàlisi univariant per interval lliure de progressió. Taula 35.

5.12.3.2 Anàlisi multivariant.

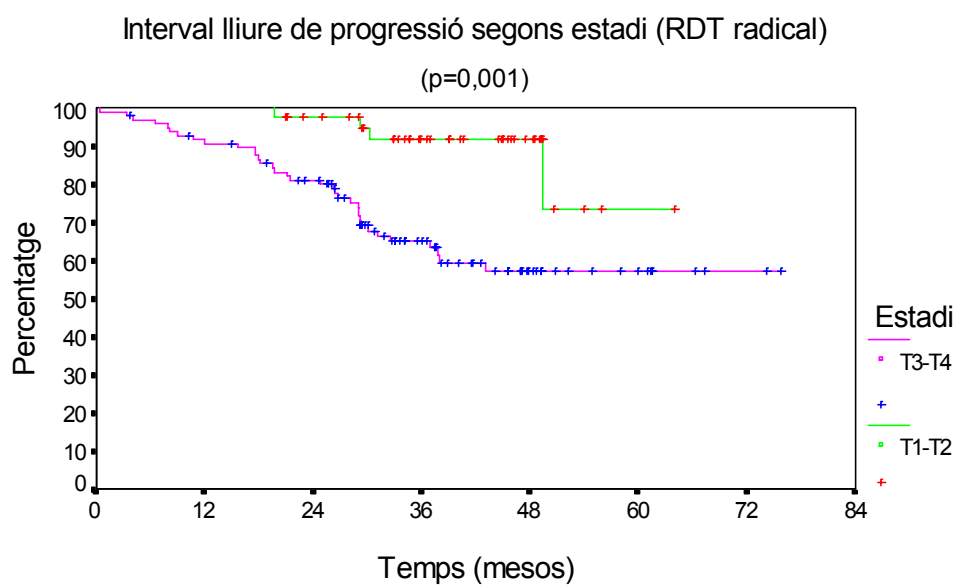
En l'anàlisi multivariant dels factors pronòstics de supervivència lliure de progressió esdevenen factors pronòstic l'estadi clínic tumoral (Gràfica 33), l'ús d'hormonoteràpia neoadjuvant i concomitant (Gràfica 34) i la xifra del PSA diagnòstic per sota o per damunt de 20 ng/ml.(Gràfica 35) (Taula 36).

Factors pronòstic supervivència lliure de progressió	β	EE	e^{β}	Interval de confiança del 95%	χ^2	p
n=143						
Estadi (T1-2 vs T3-4)	-0,7492	0,3150	0,4728	0,2550 - 0,8765	7,9263	0,0049
Hormonoteràpia neoadjuvant (no vs si)	0,8041	0,2286	2,2346	1,4277- 3,4975	6,5266	0,0106
PSA diagnòstic (<20 vs \geq 20ng/ml)	-0,4743	0,1859	0,6223	0,4322-0,8959	4,1757	0,002

Anàlisi multivariant per interval lliure de progressió. Taula 36.



Gràfica 32.



Gràfica 33.

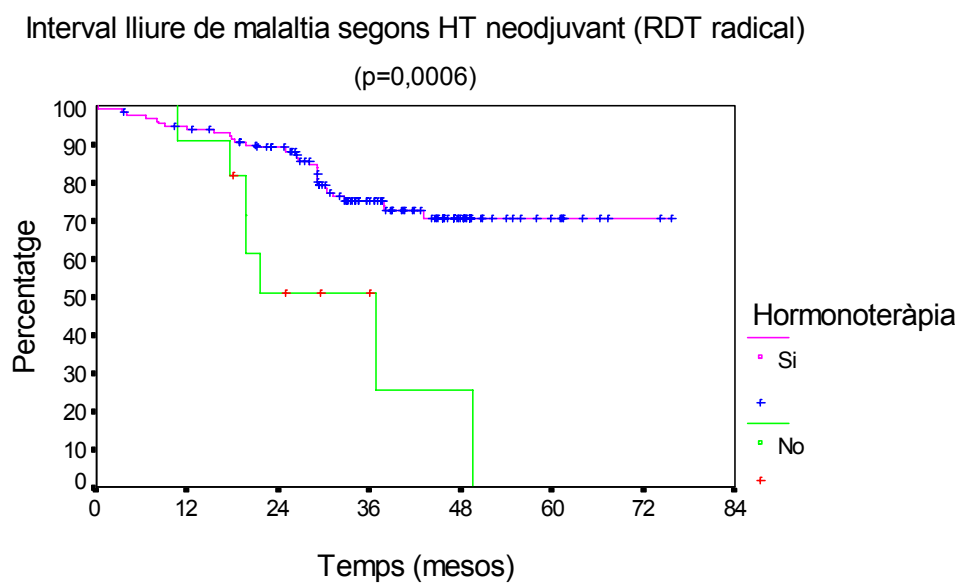
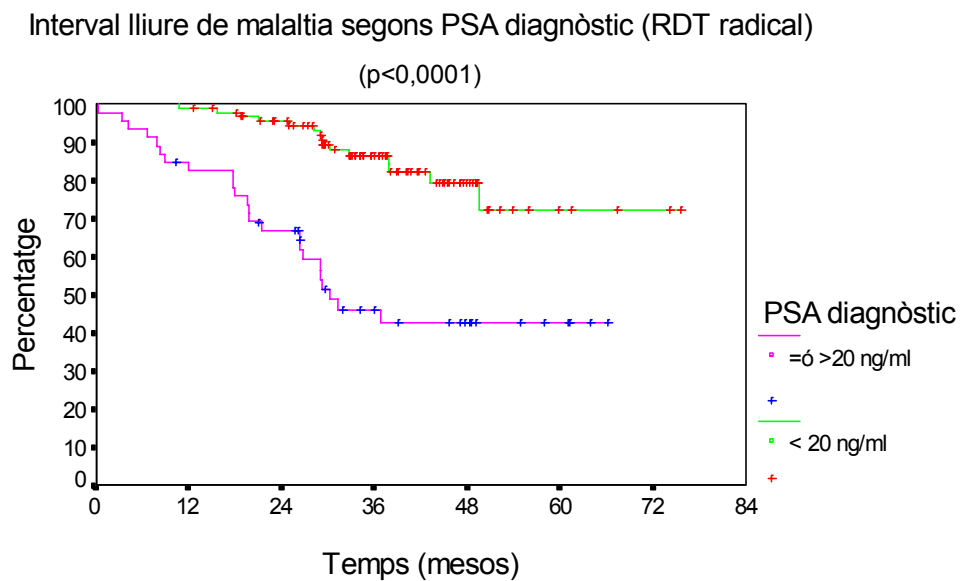


Figura 39.



Gràfica 35.

5.13 Supervivència, factors pronòstic.

5.13.1. Grup general (N=183).

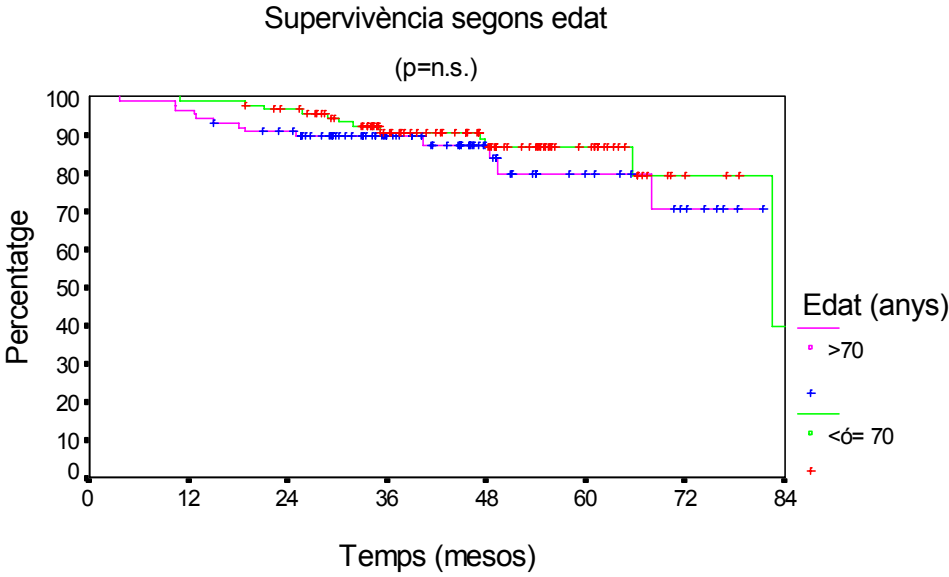
5.13.1.1 Anàlisi univariant.

En l'anàlisi univariant esdevenen factors pronòstics estadísticament significatius en relació amb la supervivència total, la xifra del PSA nadir i les patologies associades, les altres malalties cròniques d'importància del pacient, en el moment d'iniciar la irradiació.

Rest a finalment amb una significació estadísticament marginal el tipus de radioteràpia utilitzat (radical vs. postoperatòria, Taula 37).

N=183			Supervivència		
Factors pronòstic		n	2 anys (%)	5 anys (%)	p
Edat	≤70 a	95	96,83 (3/89)	86,74 (10/22)	0,3401
	>70 a	88	90,88 (8/77)	79,61 (12/12)	12
					13
	51-65	49	95,92 (2/47)	83,94 (6/12)	0,7146
	66-70	46	97,83 (1/42)	90,20 (4/10)	6
PSA diagnòstic	71-74	43	90,64 (4/38)	88,25 (5/4)	6
	75-83	45	91,11 (4/39)	73,86 (7/8)	5
					8
PSA diagnòstic	≤10	70	97,12 (2/65)	90,47 (5/3)	0,2811
	>10	110	92,71 (8/100)	82,01 (16/39)	5
					19
	< 20	116	94,80 (6/106)	84,02 (12/13)	0,6672
	≥20	64	93,75 (4/59)	83,48 (9/21)	13
Estadi					11
	T1-T2	77	93,49 (5/70)	82,87 (6/96)	0,7790
	T3-T4	106	94,33 (6/96)	84,61 (12/17)	11
					14
Estadi	T1-T2a	21	90,48 (2/18)	85,15 (3/2)	0,7638
	T2b	56	94,64 (3/53)	82,85 (7/15)	3
	T3a	83	95,17 (4/75)	86,70 (8/12)	8
	T3b-T4	23	91,30 (2/21)	78,26 (4/5)	9
					5
Gleason	T2	71	92,94 (5/65)	81,74 (10/17)	0,8367
	T3	104	94,22 (6/94)	84,09 (12/16)	11
Gleason	<6	79	94,87 (4/72)	88,10 (7/15)	0,2538
	≥6	104	93,24 (7/94)	80,42 (15/19)	9
Volum Pelvis (cm ³)					16
Volum Pelvis (cm ³)	<1827	91	95,60 (4/82)	88,19 (8/24)	0,2439
	≥1827	91	92,31 (7/84)	78,36 (14/10)	10
Volum Reducció (cm ³)					15
Volum Reducció (cm ³)	<810	86	91,85 (7/77)	84,98 (10/22)	0,9797
	≥810	96	95,83 (4/89)	83,32 (12/12)	13
Energia (MV)					12
Energia (MV)	6	77	92,19 (6/69)	79,49 (10/8)	0,3740
	18	106	95,26 (5/98)	61,84 (12/26)	11
Dosi (Gy)					14
Dosi (Gy)	54-69,9	53	96,23 (2/51)	90,93 (4/21)	0,2365
	70	73	93,11 (5/62)	81,69 (10/12)	6
Tipus RDT	70,1-73	57	92,98 (4/53)	82,12 (8/1)	11
					8
Tipus RDT	Radical	143	93,68 (9/128)	80,96 (19/17)	0,0696
	Postoperatoria	40	95 (2/38)	91,04 (3/17)	22
Hormonoteràpia Neoadjuvant					3
Hormonoteràpia Neoadjuvant	No	48	93,75 (6/45)	86,40 (6/21)	0,9866
	Si	135	94,04 (8/121)	81,48 (16/13)	9
Patologies associades					16
Patologies associades	No	63	96,83 (2/58)	94,85 (3/15)	0,0127
	Si	120	92,47 (9/108)	78,55 (19/19)	3
			(esdeveniments/ pacients en risc)		22

Anàlisi univariant per interval lliure de progressió. Taula 37.



Gràfica 36.

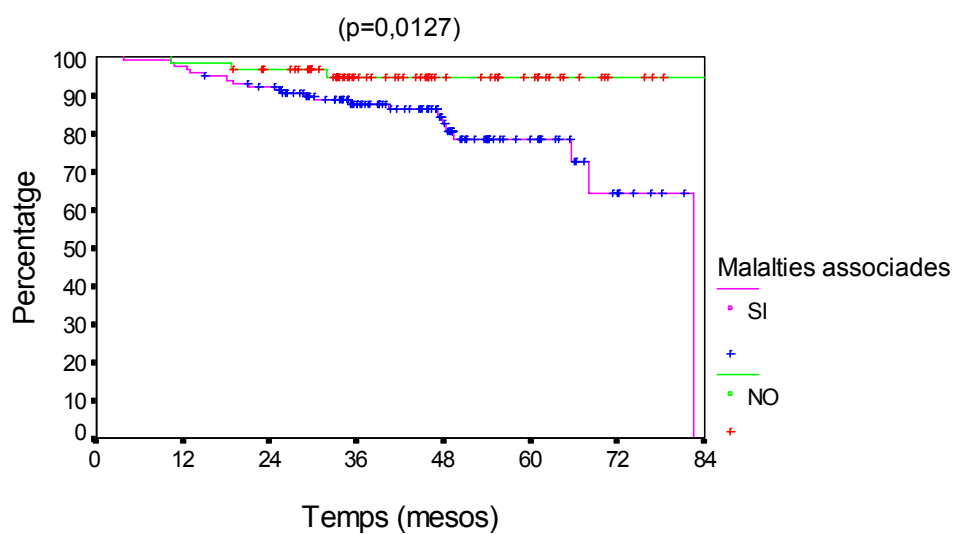
5.13.1.2 Anàlisi multivariant.

L'únic factor pronòstic de supervivència, en l'anàlisi multivariant del grup total, són les patologies associades (Taula 38 i Gràfica 37).

Factors pronòstic supervivència	β	EE	e^{β}	Interval de confiança del 95%	χ^2	p
N=183						
Patologies associades (No vs.Si)	-0,9109	0,3698	0,4022	0,1948-0,8301	9,8874	0,0017

Anàlisi multivariant per mortalitat. Taula 38.

Supervivència segons presència de malalties associades (n=183)



Gràfica 37.

5.13.2 Grup de tractament postoperatori (n=40).

5.13.2.1 Anàlisi univariant.

En l'anàlisi univariant de supervivència pel grup que rebé irradiació postoperatoria no es trobaren factors pronòstics estadísticament significatius (Taula 39).

Supervivència			Postoperatòria		
Tipus de radioteràpia					
Factors pronòstic		n	2 anys (%)	5 anys (%)	p
Edat	≤70 a	33	96,88 (1/31)	92,03 (2/13)	0,4968
	>70 a	8	87,50 (1/7)	87,50 (1/4)	2
	≤65 a	20	100 (0/20)	92,86 (1/9)	0,4891
	>65 a	20	90 (2/18)	90 (2/8)	1
PSA diagnòstic	≤10	7	100 (0/6)	100 (0/3)	0,4489
	>10	33	93,94 (2/31)	89,47 (3/15)	0
	<20	21	95,24 (1/21)	95,24 (1/8)	0,9490
	≥20	18	100 (0/18)	92,86 (1/9)	1
PSA PreRDT	<1	24	95,83 (1/23)	90,20 (2/13)	0,9265
	≥1	16	93,75 (1/15)	93,75 (1/4)	2
Estadi	T2	32	96,88 (1/31)	92,26 (2/14)	0,4427
	T3	8	87,50 (1/7)	87,50 (1/3)	2
Estadi patològic	pT2b	4	100 (0/3)	100 (0/3)	0,1951
	pT3a	17	100 (0/16)	100 (0/7)	0
	pT3b	19	89,47 (2/17)	82,02 (3/8)	0
					3
Gleason	<6	15	93,33 (1/15)	93,33 (1/6)	0,8727
	≥6	25	96 (0/25)	89,60 (2/11)	1
Gleason patològic	<6	11	100(0/11)	100 (0/3)	0,3093
	≥6	29	93,10 (2/27)	88,20 (3/14)	0
Interval cirurgia-radioteràpia (mesos)	≤3,8	19	94,74 (1/18)	94,74 (1/12)	0,56
	>3,8	21	95,24 (1/20)	86,58 (2/5)	1
Dosi (Gy)	<65	19	94,74 (1/18)	87,45 (2/10)	0,5661
	≥65	21	95,24 (1/20)	95,24 (1/7)	2
Volum Pelvis (cm ³)	≤812,25	20	95 (1/19)	95 (1/5)	0,6508
	>812,25	20	95 (1/19)	88,67 (2/12)	1
Volum Reducció (cm ³)	<810	22	72,73 (1/21)	95,45(1/7)	0,5062
	≥810	18	94,44 (1/17)	87,18 (2/10)	1
Patologies associades	No	24	95,83 (1/23)	95,83 (1/13)	0,2791
	Si	16	93,75 (1/15)	80,36 (2/4)	1
Interval de temps per assolir el PSA nadir (mesos)	≤3	28	96,43 (1/27)	90,76 (2/14)	0,9443
	>3	12	91,67 (1/11)	91,67 (1/3)	2
Hormonoteràpia Neoadjuvant	No	37	93,33 (2/28)	93,33 (2/15)	0,6520
	Si	3	100(0/2)	100 (0/1)	2
Hormonoteràpia per recidiva	No	28	92,86 (2/26)	86,22 (3/9)	0,2094
	Si	12	100(0/12)	100 (0/8)	3
			(esdeveniments/ pacients en risc)		0

Anàlisi univariant per mortalitat. Taula 39.

5.13.2.2 Anàlisi multivariant.

Com en l'estudi univariant anterior, en el multivariant tampoc es va trobar cap factor pronòstic de supervivència.

5.13.3 Grup de tractament radical (n=143).

5.13.3.1 Anàlisi univariant.

En l'anàlisi univariant de supervivència cap factor assolí significació estadística (Taula 40).

Supervivència			Radical		
Tipus de radioteràpia					
Factors pronòstic		n	2 anys (%)	5 anys (%)	p
Edat	≤70 a	62	96,75 (2/57)	83,65 (8/8)	0,8699
	>70 a	81	91,33 (7/70)	78,45 (11/9)	10
	<72 a	69	95,63 (3/63)	83,82 (9/8)	0,9034
	≥72 a	74	91,87 (6/65)	77,89 (10/9)	11
PSA diagnòstic	≤10	63	96,80 (2/58)	89,38 (5/1)	0,1757
	>10	78	90,99 (7/69)	77,04 (14/16)	5
	<20	95	94,69 (5/86)	79,97 (11/5)	0,3390
	≥20	46	91,30 (4/41)	79,66 (8/12)	12
Estadi	T1-T2	45	91,06 (4/39)	72,68 (8/3)	0,4337
	T3-T4	98	94,89 (5/89)	84,22 (11/14)	9
	T2	39	89,67 (4/34)	68,14 (8/3)	0,3207
	T3	96	94,78 (5/87)	83,61 (11/13)	9
Gleason	<6	63	95,24 (3/58)	85,75 (6/9)	0,2025
	≥6	79	92,35 (6/70)	76,98 (13/8)	8
Dosi	54-69,9	18	94,44 (1/17)	88,54 (2/6)	0,7489
	70	68	94,07 (4/58)	81,19 (9/10)	4
	70,1-73	57	92,98 (4/53)	82,12 (8/1)	10
Volum Pelvis (cm ³)	<1827	53	96,23 (2/46)	85,36 (5/7)	0,9109
	≥1827	89	92,13 (7/89)	78,11 (14/10)	7
Volum Reducció (cm ³)	<810	68	89,68 (7/89)	79,48 (10/13)	0,5584
	≥810	74	97,30 (2/69)	83,56 (9/4)	13
Patologies associades	No	39	97,44 (1/34)	93,69 (2/2)	0,1283
	Si	104	92,27 (8/93)	78,17 (17/15)	2
Interval de temps per assolir el PSA nadir (mesos)	≤3	84	92,78 (6/72)	73,44 (15/7)	0,1032
	>3	59	94,92 (3/56)	89,33 (4/10)	15
Hormonoteràpia Neoadjuvant	No	11	90,91 (1/10)	72,73 (3/5)	0,0887
	Si	132	93,91 (8/118)	81,03 (16/12)	6
Hormonoteràpia per recidiva	No	108	91,53 (9/92)	74,87 (16/8)	0,3244
	Si	35	100(0/35)	90,80 (3/9)	16
			(esdeveniments/ pacients en risc)		

Anàlisi univariant per mortalitat. Taula 40.

5.13.3.2 Anàlisi multivariant.

En l'anàlisi multivariant tampoc es trobaren factors estadísticament significatius.

5.14 Descripció de l'evolució del PSA posttractament.

La mitjana del PSA en el diagnòstic, en tot el grup ha estat de 29,07 (interval entre 4-460) i la mitjana del PSA previ a la irradiació postoperatoria de 1,6 ng/ml.

La mitjana del PSA nadir per a tot el grup fou de 1,71 ng/ml, essent lleugerament superior i lleugerament inferior, pel subgrup radical o postoperatori respectivament. En el darrer control la mitjana del PSA era de 12,44 ng/ml, essent de 13,68 pel grup radical i 8,04 pel grup postoperatori. (Taula 41)

N=183	Mitjana PSA (ng/ml)	Tipus RDT	Mitjana PSA (ng/ml)	Mediana PSA (ng/ml)	Valors que contenen el 95%
diagnòstic	29,07 (4-460)	Radical (n=142)	29,92 (4-460)	12	4-93
		Postop. (n=40)	26 (5-101)	19	6-63
		PreRDT Postop. (n=40)	1,6 (0-10)	0,6	0,0-2,3
nadir	1,71 (0-172)	Radical (n=142)	2,06 (0-172)	0,2	0,0-1,5
		Postop. (n=40)	0,47 (0-6,6)	0,0	0,0-5
darrer control	12,44 (0-1000)	Radical (n=142)	13,68 (0-1000)	0,3	0,0-2,5
		Postop. (n=40)	8,04 (0-286)	0,0	0,0-5,8

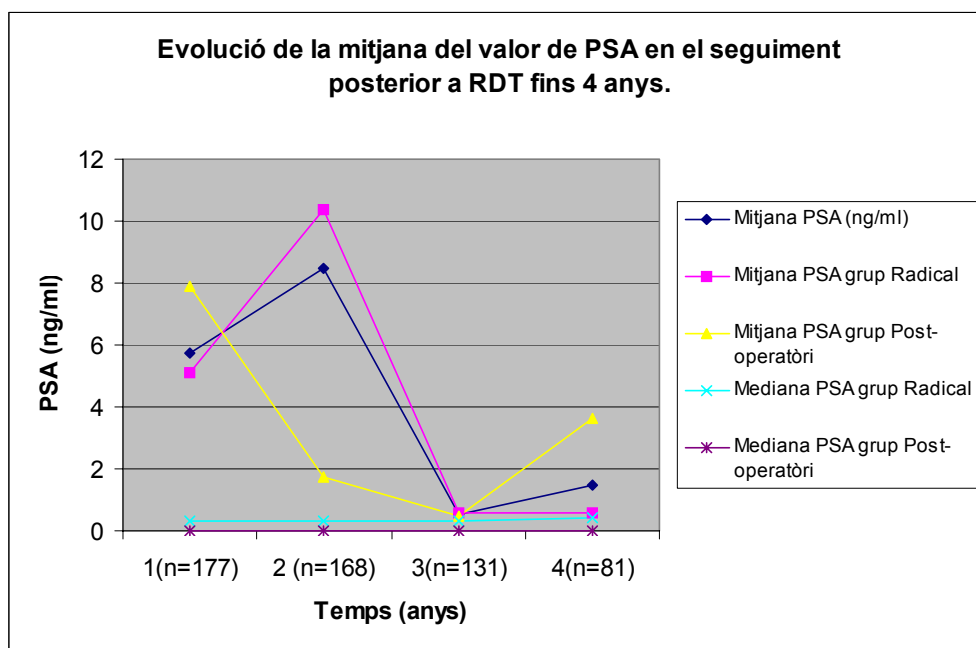
Valors de les mitjanes de PSA segons curs evolutiu i tipus de RDT. Taula 41.

La distribució de les mitjanes de PSA segons l'any de seguiment, mostra una elevació d'aquest valor el segon any, pel que fa al grup radical. En el grup de RDT postoperatoria, aquesta tendència no és visible per la progressió d'un pacient el primer any, assolint un valor de PSA de 286 ng/ml. Si es realitza l'exclusió d'aquest valor la mitjana és de 0,58 i presenta també un increment el segon any (Taula 42 i Gràfica 38).

Temps (anys)	n	Mitjana PSA (ng/ml)	Tipus RDT	n	Mitjana PSA (ng/ml)	Mediana PSA (ng/ml)	Valors que contenen el 95%
1	177	5,74	Radical	138	5,13	0,3	0,0-3,5
			Postop.	39	7,89	0,0	0,0-3,7
2	168	8,46	Radical	131	10,35	0,3	0,0-2,6
			Postop.	37	1,73	0,0	0,0-6,1
3	131	0,54	Radical	99	0,57	0,3	0,0-2
			Postop.	34	0,45	0,0	0,0-4,3
4	81	1,48	Radical	57	0,57	0,4	0,0-2,6
			Postop.	24	3,65	0,0	0,0-19,8

Valors de les mitjanes de PSA segons any de seguiment i tipus de RDT. Taula 42.

La mediana del temps de seguiment pel PSA posttractament fou de 40 mesos, anant de 3 (en 1 pacient mort) fins 90 mesos.



Representació de les mitjanes i medians de PSA segons l'any de seguiment posterior a RDT. Gràfica 38.

Resultats

La distribució de les mitjanes de PSA segons la presència de recidiva bioquímica o progressió, només mostren diferències estadísticament significatives en els valors del diagnòstic pel grup radical i postoperatori i també pel PSA nadir postoperatori (Taula 43).

Tipus RDT	Radical (n=143)			Postoperatoria (n=40)			
Recidiva BQ	PSA Diagnòstic	PSA Nadir	PSA Darrer control	PSA Diagnòstic	PSA PreRDT	PSA Nadir	PSA Darrer control
No (104/26)	20,33	0,23	0,46	24,76	1,06	0,12	0,25
Si (32/13)	57,28	8,25	27,33	29,46	2,86	0,69	2,23
t	2,5	1,41	1,09	0,67	1,79	2,12	1,15
p	0,045	0,168	0,286	0,552	0,135	0,051	0,270
	IC 95% 0,95-93						
Progressió							
No (104/26)	20,33	0,23	0,46	24,76	1,06	0,12	0,25
Si (39/14)	55,23	7,07	49,86	28,21	2,33	1,11	22,49
t	2,32	1,43	1,49	0,45	1,49	2,02	1,09
p	0,025	0,162	0,144	0,652	0,157	0,06	2,94
	IC 95% 4,64; 65,15						
Progressió clínica exclusiva							
Si (7/1)	45,86	0,77	170	12	0,5	6,6	286

Mitjanes de PSA, segons intenció de RDT i tipus de recidiva (Entre parèntesi es mostra el nombre de recidives o progressions: RDT radical/RDT postoperatoria). Taula 43.

5.15 Descripció de les recidives.

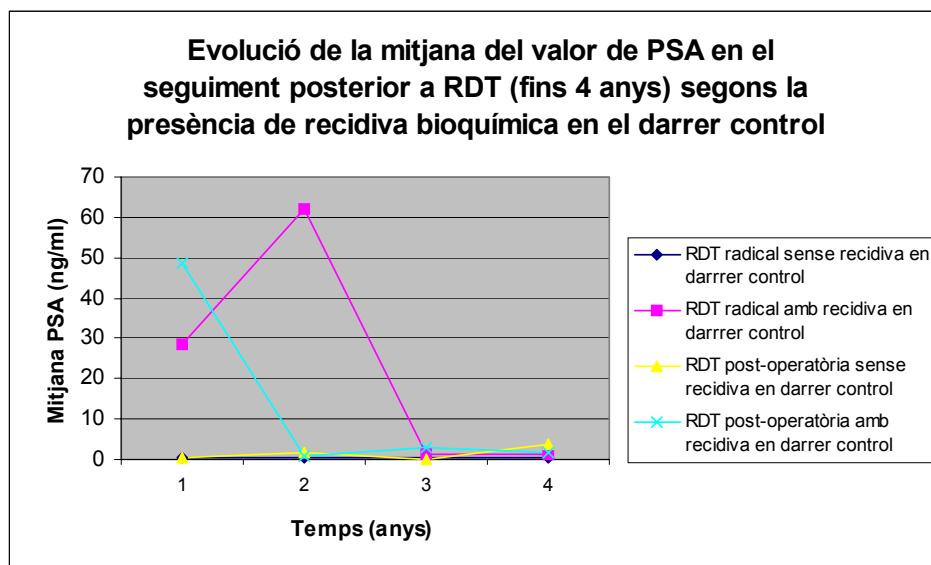
Els pacients que presenten recidiva, tant bioquímica com a distància, posttractament sumen un total de 53. El 50 % d'aquestes recidives es produeixen abans dels 2 anys, amb una mediana de 21 mesos, estant entre els 3 i els 45 mesos en el 95% dels casos. Però dels pacients recidivats, 35 (67%) mantenen un PSA inferior a 1 en el darrer control.

Deu pacients dels que recidiven, estan morts en el darrer control, 5 d'ells només amb recidiva bioquímica i 5 amb malaltia a distància. En els 5 primers la causa de mort atribuïble no era la malaltia prostàtica. Quaranta-tres pacients dels 53 que recidivaren estaven vius i 40 d'ells només havien presentat una recidiva BQ. En el darrer control 12 d'aquests pacients tenien un PSA igual o superior a 1, mentre que la resta (31 pacients) tenien valors de PSA inferiors a 1.

En tot el grup de pacients, com hem dit abans s'observa 53 recidives, però en el darrer control només 32 pacients estaven en aquesta situació. D'aquests 32 pacients, 17 (14 exclusivament BQ i 3 amb malaltia disseminada) ja havien presentat una recidiva prèvia rescatada amb BAC i la resta, 15 pacients estaven el primera recidiva de la malaltia

	RDT postop.	RDT radical.	Total
Recidiva BQ	13	32	45
Recidiva local		1	1
M1	1	5	6
Recidiva local + M1		1	1
Recidiva en darrer control	7	25	32

Distribució i tipus de les recidives segons intenció de RDT. Taula 44.



Representació de les mitjanes i medianes de PSA segons l'any de seguiment posterior a RDT en pacients que presenten recidiva bioquímica en el darrer control. Gràfica 39.

Dels 130 pacients avaluats com sense malaltia, 115 tenien un PSA inferior a 1, mentre que en 15 era igual o superior. En 14 d'aquests darrers estava entre 1 i 2, i només en 1 pacients era superior a 2 (2,10). Cap d'aquests pacients havia iniciat tractament hormonal de rescat, (12 l'havien fet de forma neoadjuvant). Quatre pacients eren morts en el darrer control.

En centrar-nos en els pacients que varen realitzar radioteràpia amb finalitat radical 143, 132 realitzaren hormonoteràpia neoadjuvant i concomitant. Les mitjanes de PSA nadir assolides són sensiblement diferents, tot i el petit nombre de pacients que no realitzaren teràpia hormonal no permet trobar diferències significatives entre ambdós grups. Així la mitjana pels pacients sense hormonoteràpia neoadjuvant fou de 7,22 ng/ml, mentre que la del grup amb hormones fou de 1,62 ng/ml (t-student 1,16, p=0,25). Dels 132 pacients que realitzaren hormonoteràpia neoadjuvant i concomitant dins del grup de radioteràpia radical, 32 presentaren recidiva de la malaltia (26 recidives bioquímiques, 1 pacient amb malaltia local i sistèmica, 4 malaltia sistèmica exclusiva i 1 només local). La mediana de

Resultats

L'interval de temps de seguiment entre la recidiva i el darrer control d'aquests pacients fou de 18 mesos. Vint d'aquests pacients van presentar resposta amb control bioquímic en el darrera visita gràcies a la reintroducció del BAC i més del 50% d'ells a 24 mesos de la recidiva. Dels 12 pacients que mantenien la recidiva, 10 no havien respost al rescat amb BAC.

5.16 Resum de la mortalitat total i estudi de factors per la mortalitat específica.

Vint i cinc pacients varen morir durant el període de seguiment. Això representa un 13,7% del total. Només en 5 pacients la causa atribuïble de mort fou el carcinoma de pròstata, que suposa el 2,7% de 183. Quatre pacients presentaven disseminació òssia i 1 progressió local.

La mitjana d'edat dels pacients morts no és diferent a la de tot el grup. I les mitjanes d'edat dels pacients morts per malaltia o per altres causes no són diferents entre elles ($p=0,602$) (Taula 45). Si es distribueix les morts segons les medianes d'edat tampoc les proporcions són diferents (Taula 46).

	n	Mitjana d'edat	DE
Vius	158	69,69	6,214
Morts	25	71,44	6,941
t-student= 1,29 p=0,200			
Mort per altres causes	20	71,65	7,721
Mort atribuïble a progressió de ca. pròstata	5	70,60	2,191
t-student= 0,53 p=0,602			

Edat dels pacients morts.Taula 45.

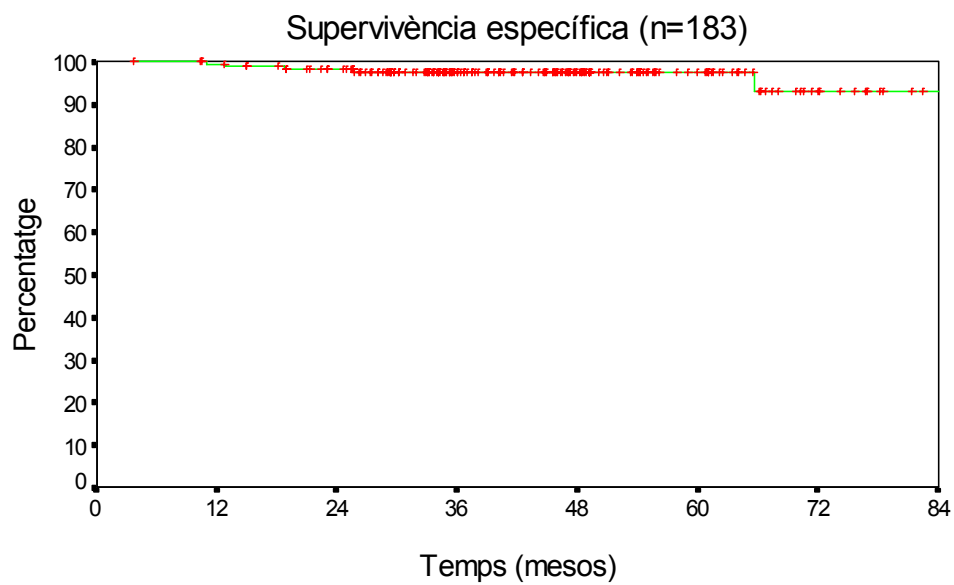
		Causa mort		
		Altres	Ca. pròstata	
Edat	≤70 a	9	3	12
	>70 a	11	2	13
		20	5	25

$$\chi^2=0,36058 \quad p=0,54819$$

Distribució de morts. Taula 46.

		Causa mort		
		Altres	Ca. pròstata	
Edat	51-65	6		6
	66-70	3	3	6
	71-74	3	2	5
	75-83	8		8
		20	5	25

Distribució de la mortalitat en funció de l'edat segons els quatre grups d'edat. Taula 47.



Gràfica 40.

La supervivència específica és del 98,32% i 97,71% als 2 i 5 anys respectivament (Gràfica 40).

Temps	%	IC 95%	n
2 anys	98,32	96,5-100	166
5 anys	97,71	95,4-99,9	34
7 anys	93,05	83,65-100	2

Taula 48.

5.16.1 Anàlisi univariant.

Cap variable va mostrar diferències significatives per a la supervivència específica, tot i que el PSA diagnòstic sembla mostrar una tendència.

N=183			Supervivència específica		
Factors pronòstic		n	2 anys (%)	5 anys (%)	p
Edat	≤70 a	95	98,95 (1/89)	97,82 (2/22)	0,7973
	>70 a	88	97,57 (2/77)	97,57 (2/12)	3 2
PSA diagnòstic	< 20	116	99,13 (1/106)	99,13 (1/13)	0,0746
	≥20	64	96,80 (2/59)	95,13 (3/21)	1 4
Estadi	T1-T2	77	98,70 (1/70)	98,70 (1/17)	0,3087
	T3-T4	106	98,04 (2/96)	96,98 (3/17)	1 4
Gleason	<6	79	98,70 (1/72)	98,70 (1/15)	0,8541
	≥6	104	98 (2/94)	96,92 (3/19)	2 3
Volum Pelvis (cm ³)	< 1827	91	97,75 (2/82)	97,75 (2/24)	0,7465
	≥1827	91	98,85 (1/84)	97,66 (2/10)	3 2
Volum Reducció (cm ³)	<810	86	98,78 (1/77)	98,78 (1/22)	0,5255
	≥810	96	97,88 (2/89)	96,77 (3/12)	2 3
Energia (MV)	6	77	97,35 (2/69)	97,35 (2/8)	0,2582
	18	106	99,01 (1/98)	97,96 (2/26)	3 2
Dosi (Gy)	54-69,9	53	96,23 (2/51)	96,23 (2/2)	0,9585
	70	73	98,53 (1/62)	98,53 (1/12)	2 2
	70,1-73	57	98,11 (1/53)	98,11 (1/1)	1
Tipus RDT	Radical	143	93,68 (1/128)	80,96 (19/17)	0,7503
	Postoperatòria	40	97,44 (2/38)	97,44 (3/17)	4 1
Hormonoteràpia Neoadjuvant	No	48	97,87 (1/45)	97,87 (1/21)	0,7726
	Si	135	98,47 (2/121)	97,64 (3/13)	2 3
PSA nadir (mediana)	≤0,1	99	98,98 (1/92)	98,98 (1/19)	0,2524
	>0,1	83	98,75 (1/74)	97,40 (2/15)	1 3
Patologies associades	No	63	98,393 (1/58)	98,39 (1/15)	0,4609
	Si	120	98,30 (2/108)	97,34 (3/19)	1 4
			(esdeveniments/ pacients en risc)		

Anàlisi univariant per la supervivència específica. Taula 49.

5.16.2 Anàlisi multivariant.

Al igual que l'estudi univariant, cap variable va mostrar un efecte sobre la supervivència específica.

5.17. Toxicitat.

5.17.1 Toxicitat urològica.

5.17.1.1 Descripció.

La toxicitat urològica del tractament radical, tant l'aguda com la subaguda que és aquella registrada als 6 mesos de la finalització del tractament, fou de predomini grau II (88,8%) i grau I (52,4%) respectivament. Una cosa semblant passa en els 40 casos d'irradiació postoperatoria, on trobem un 85% dels malalts amb toxicitat urològica aguda, mentre la subaguda grau I registrada assolí un 60%.

S'observà un 2,5 % de toxicitat urològica aguda grau III, rera el tractament postoperatori, que es mantingué fins a 6 mesos després. Així com un 2,5 % de grau IV que no es mantingué en el següent control.

La valoració actuarial de la toxicitat als 2 i 5 anys mostra un predomini de grau I , tant al postoperatori com el radical (Taula 50).

Toxicitat Urològica	Aguda Postop./Radical	6 mesos Postop./Radical	Actuarial 2 a. Postop./Radical	Actuarial 5 a. Postop./Radical
Grau I (%)	10/7	60/ 52,4	32,37/27,05	36,84/47,21
Grau II (%)	85/ 88,8	22,5/ 32,2	10,48/11,01	15,19/13,48
Grau III (%)	2,5/4,2	2,5/ 1,4	5,88/1,43	5,88/5,59
Grau IV (%)	2,5/0	0/0	5,56/0,83	5,56/0,83

Taula 50.

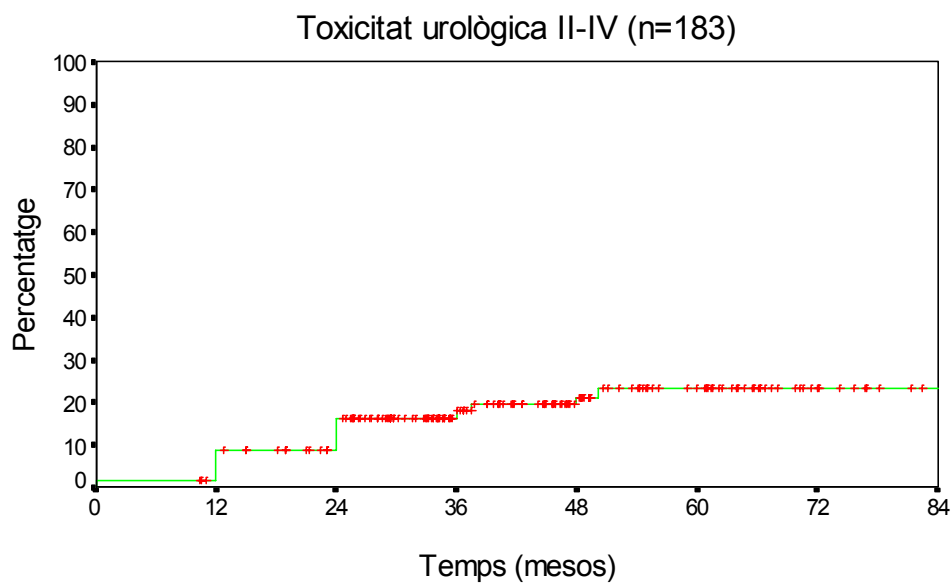
Si es procedeix a fer la descripció de la toxicitat en el darrer control s'observa un predomini de la toxicitat grau I, tant en el postoperatori com en el radical, 27,5% i 21% respectivament. Aquest predomini es manté a l'avaluació actuarial als 5 anys (26,95% i 38,96%), però mostrant-se un ascens de la de grau II dels 2 als 5 anys que passa de 0% i 2,13 a 12,58% i 15,88% per tractament postoperatoris i radicals respectivament. La

toxicitat aguda grau III i IV presenten uns nivells molt baixos com es veu en la següent taula (Taula 51).

Toxicitat Urològica	Darrer control Postop./Radical	Actuarial 2 a. Darrer control Postop./Radical	Actuarial 5 a. Darrer control Postop./Radical
Grau I (%)	27,5/ 21	2,56/1,49	26,95/38,96
Grau II(%)	7,5/ 5,6	0/2,13	12,58/15,88
Grau III(%)	0/0,7	0/0	0/1,27
Grau IV(%)	2,5/0,7	0/0	0/0,95

Taula 51.

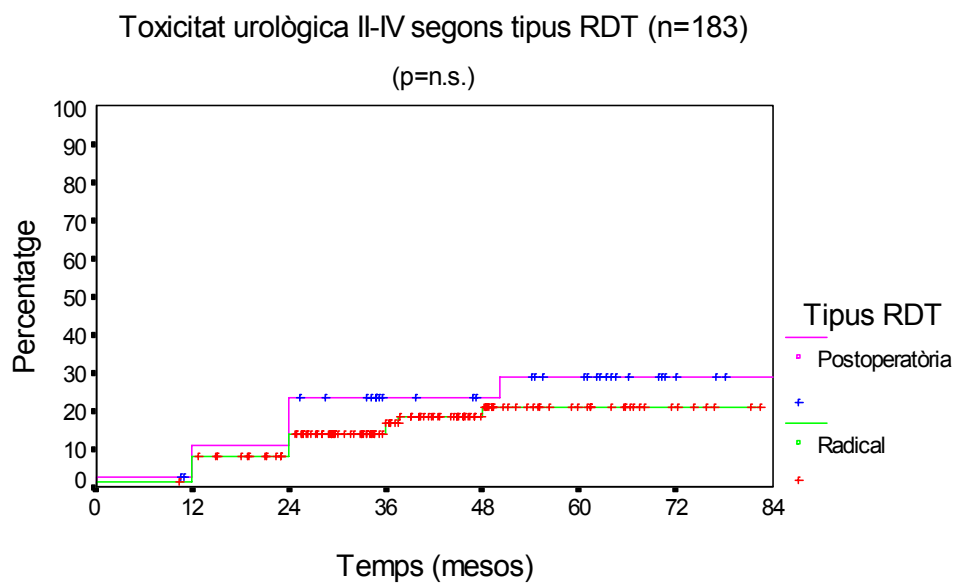
Cal fer esment a que 1 pacient, del grup d'irradiació postoperatòria, presentà toxicitat grau IV després dels 5 anys.



Gràfica 41.

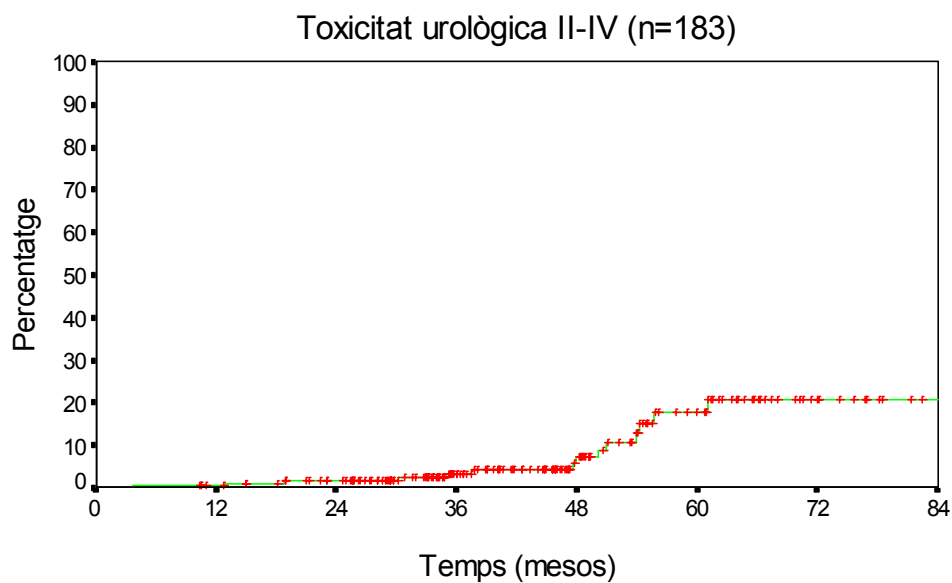
La probabilitat de presentar toxicitat urològica graus II-IV en tot el grup de pacients, és de 8,3% (IC 95% 4,28-12,22) i 21 % (IC 95% 13,77-28,23) als 2 i 5 anys. Es produeix

un increment a partir del primer any i després del segon, posteriorment la pendent sembla assolir un altiplà.



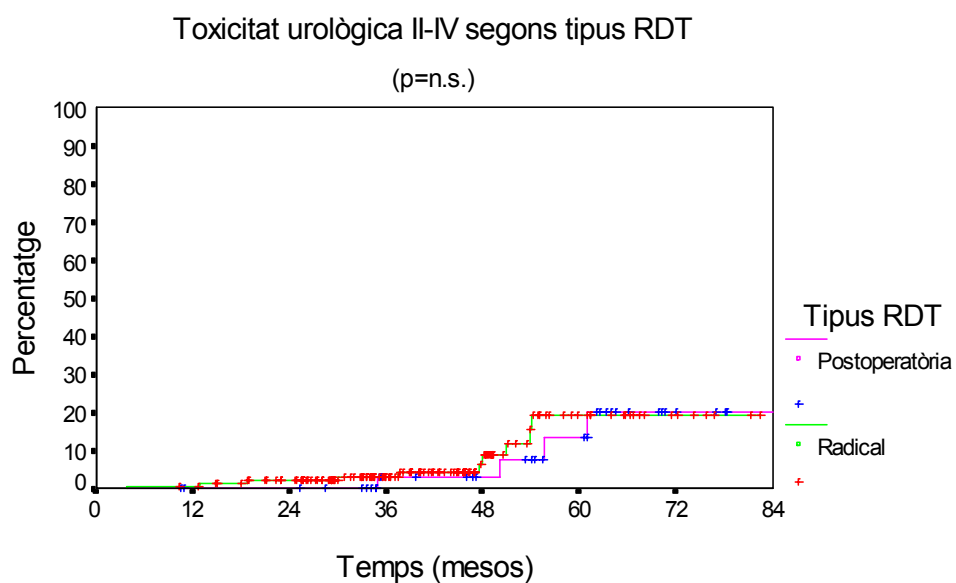
Gràfica 42.

S'observa també al separar la toxicitat acumulada, en funció del tipus de radioteràpia administrada, que els pacients que reberen radioteràpia postoperatòria presenten un lleuger increment de la toxicitat, tot i que no és una diferència estadísticament significativa.



Gràfica 43.

Si procedim a descriure la toxicitat urològica en funció de la determinada en el darrer control s'observa una lleugera millora . Així als 2 anys fou del 1,77% (IC 95% 0-3,71) i als 5 anys és de 16% (IC 95% 5,96-26,03).



Gràfica 44.

També s'observa, al descriure la toxicitat urològica en el darrer control, que la lleugera diferència que existia entre la registrada rera la irradiació postoperatòria i la radical, tendeixen a anul·lar-se. Només 9 pacients van presentar toxicitat urològica III-IV, obtenint un 1,7 % (IC 95% 0-3,4) i 7% (IC 95% 2,9-13,9) als 2 i 5 anys respectivament. Tres pacients van presentar toxicitat III-IV en darrer control, així als 2 anys la toxicitat fou de 0 i als 5 anys de l'1,65% (IC 95% 0-4), augmentant a un 4,7% (IC 95% 0-6,27) a partir dels 5 anys. Aquest increment s'observa a expenses del grup de RDT postoperatòria.

5.17.1.2 Toxicitat urològica tardana grau II-IV de tot el grup.

5.17.1.2.1 Anàlisi univariant.

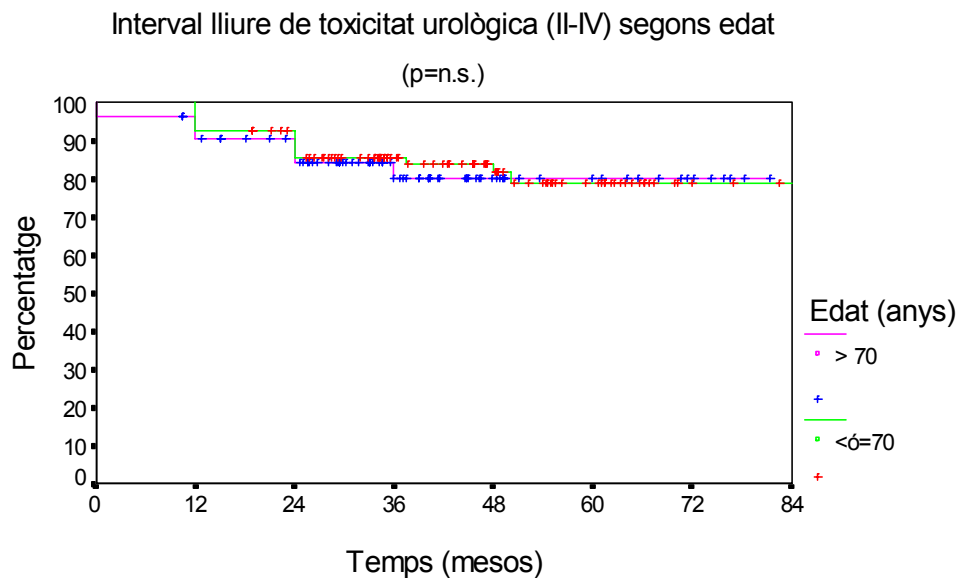
Només es troba significació estadística en el interval entre el diagnòstic i el tractament i també en la toxicitat urològica aguda, destacant que els pacients amb toxicitat aguda grau III-IV, tot i que el seu nombre és petit, presenten una probabilitat d'estar lliures de toxicitat als 2 i 5 anys del 37,5% (Taula 52).

TOXICITAT Actuarial N=183			Urològica (II-IV)		
Factors pronòstic		n	2 anys (%)	5 anys (%)	p
Edat	≤70 a	95	85,78 (7/76)	79,13 (16/20)	0,7598
	>70 a	88	84,47 (8/71)	80,35 (15/12)	16 15
Tipus RDT	Radical	143	92,26 (11/119)	80,90 (22/17)	0,3947
	Postoperatoria	40	79,05 (4/34)	74,89 (9/15)	22 9
Dosi (Gy)	54-69,9	53	84,65 (4/48)	80,97 (9/19)	0,9202
	70	73	83,52 (6/57)	81,43 (12/12)	9 12
	70,1-73	57	87,50 (5/49)	63,73 (10/1)	10
Dosi/fracció (cGy)	180	109	86,50 (10/88)	75,76 (17/9)	0,9444
	200	74	83,35 (5/66)	79,46 (14/23)	17 14
Volum Pelvis (cm ³)	< 1827	91	86,26 (8/76)	83,29 (13/22)	0,3646
	≥1827	91	83,96 (7/78)	75,65 (18/10)	13 18
Volum Reducció (cm ³)	<810	86	90,33 (5/74)	81,99 (11/21)	0,1535
	≥810	96	80,44 (10/80)	77,09 (20/11)	11 20
Energia (MV)	6	77	85,03 (6/65)	80,37 (13/7)	0,9129
	18	106	85,22 (9/89)	79,30 (18/25)	13 18
Hormonoteràpia Neoadjuvant	No	48	82,52 (5/40)	76,01 (10/19)	0,5283
	Si	135	86,05 (10/114)	80,83 (21/13)	10 21
Interval diagnòstic-RDT (mesos)	≤5,72	91	92,31 (7/78)	89,94 (9/17)	0,0158
	>5,72	92	91,04 (8/76)	69,29 (22/15)	9 22
Patologies associades	No	63	85,23 (6/53)	82,48 (10/13)	0,8068
	Si	120	85,08 (9/101)	77,36 (21/19)	10 21
Durada HT (dies)	≤120	68	87,75 (5/58)	87,75 (8/9)	0,2483
	>120	67	84,28 (5/56)	73,63 (13/4)	8 13
Toxicitat urològica aguda	0-I	14	90 (1/9)	90(1/2)	0,0002
	II	161	93,10 (11/140)	80,51 (25/29)	1 25
	III-IV	8	37,50(5/3)	37,50 (5/1)	5
			(esdeveniments/ pacients en risc)		

Anàlisi univariant per la toxicitat urològica crònica. Taula 52.

5.17.1.2.2 Anàlisi multivariant.

No es troben variables estadísticament significatives.



Gràfica 45.

5.17.1.3 Toxicitat urològica tardana grau II-IV, del grup general avaluada en el darrer control (N=183).

5.17.1.3.1 Anàlisi univariant.

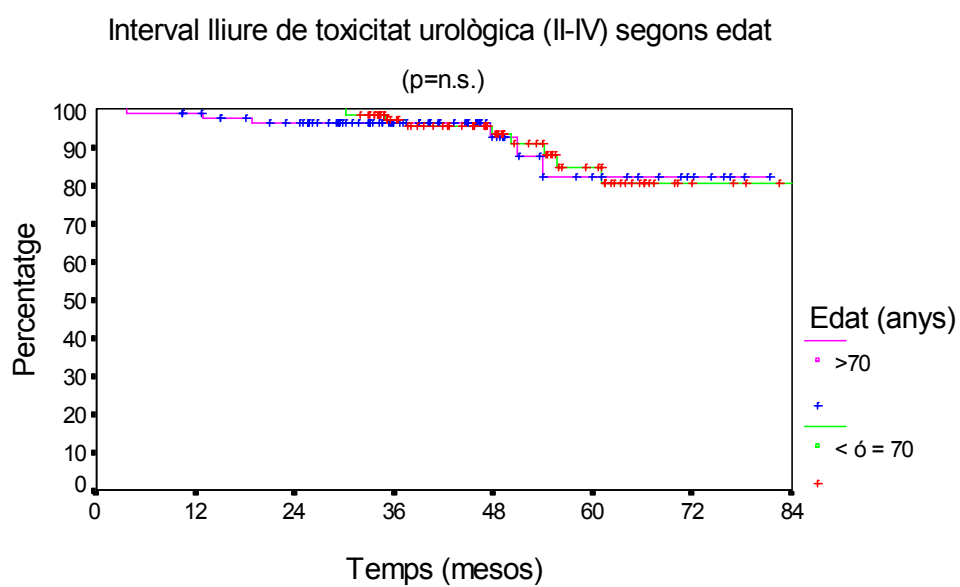
En l'estudi univariant es mostraren com variables estadísticament significatives l'energia en MV dels tractament administrats, 6 versus 18, l'interval entre diagnòstic i irradiació i la toxicitat urològica aguda com factors amb efecte sobre la toxicitat presentada en el darrer control dels pacients (Taula 53).

TOXICITAT Actuarial N=183			Urològica (II-IV)		
Factors pronòstic		n	2 anys (%)	5 anys (%)	p
Edat	≤70 a	95	100 (0/89)	84,73 (7/22)	0,7742
	>70 a	88	96,47 (3/77)	82,38 (6/12)	8 6
Tipus RDT	Radical	143	97,87 (3/128)	82,25 (10/17)	0,6901
	Postoperatoria	40	100 (0/38)	87,42 (3/17)	10 4
Dosi (Gy)	54-69,9	53	98,08 (1/51)	91,82 (3/21)	0,5684
	70	73	98,53 (1/62)	78,15 (7/12)	4 7
	70,1-73	57	98,25 (1/53)	78,72 (3/1)	3
Dosi/fracció (cGy)	180	109	98,12 (2/96)	80,31 (6/9)	0,5860
	200	74	98,63 (1/70)	85,39 (7/25)	6 8
Volum Pelvis (cm³)	< 1827	91	97,78 (2/82)	86,99 (6/24)	0,6052
	≥1827	91	98,85 (1/84)	80,31 (7/10)	7 7
Volum Reducció (cm³)	<810	86	97,63 (2/77)	87,94 (5/22)	0,2396
	≥810	96	98,92 (1/89)	80,19 (8/12)	5 9
Energia (MV)	6	77	97,37 (2/69)	71,77 (7/8)	0,0484
	18	106	99,01 (1/97)	88,93 (6/26)	8 6
Hormonoteràpia Neoadjuvant	No	48	100 (0/45)	86,05 (4/21)	0,6901
	Si	135	97,74 (3/121)	83,51 (9/13)	5 9
Interval diagnòstic-RDT (mesos)	≤5,72	91	100(0/85)	91,49 (3/17)	0,0392
	>5,72	92	96,65 (3/81)	77,03 (10/17)	3 11
Patologies associades	No	63	98,39 (1/58)	90,28 (3/15)	0,5230
	Si	120	98,31 (2/108)	80,29 (10/19)	4 10
Durada HT (dies)	≤120	68	100 (0/63)	85 (3/9)	0,1607
	>120	67	95,48 (3/58)	85,98 (6/4)	3 6
Toxicitat urològica aguda	0-I	14	100 (0/10)	75 (1/3)	0,0219
	II	161	98,74 (2/149)	86,45(10/30)	1 10
	III-IV	8	87,50 (1/7)	58,33 (2/2)	3
			(esdeveniments/ pacients en risc)		

Anàlisi univariant per toxicitat urològica crònica avaluada en el darrer control. Taula 53.

5.17.1.3.2 Anàlisi multivariant.

En l'anàlisi multivariant no es trobaren variables significatives.



Gràfica 46.

5.17.1.4 Toxicitat urològica tardana grau II-IV, en el grup postoperatori (n=40).

5.17.1.4.1 Anàlisi univariant.

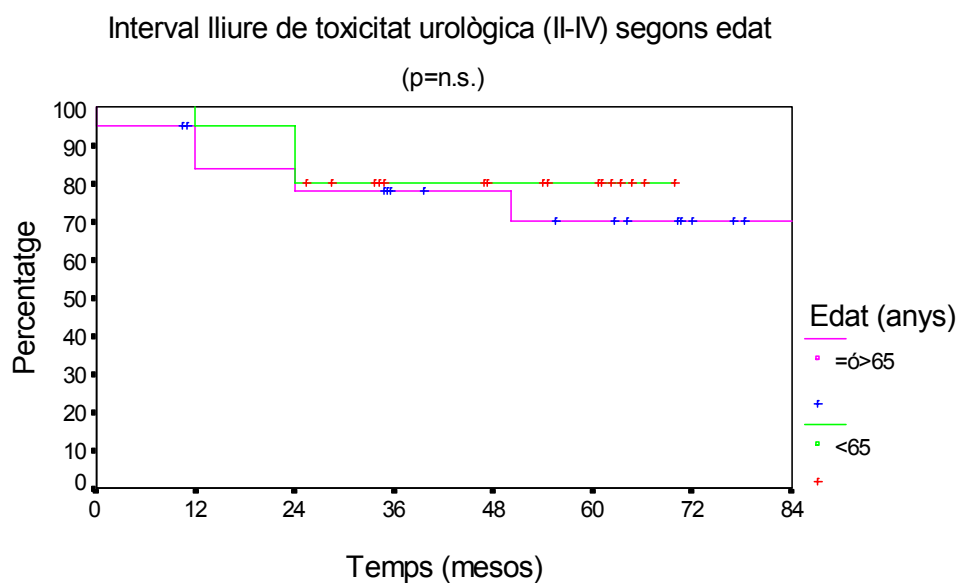
En l'anàlisi univariant es mostraren com factors pronòstics de toxicitat grau II-IV el volum de pelvis irradiat i la toxicitat urològica aguda (Taula 54). L'edat tampoc mostra en aquest grup cap efecte sobre la toxicitat tardana (Gràfica 47).

TOXICITAT	Urològica II-IV Postoperatoria				
Factors pronòstic		n	2 anys (%)	5 anys (%)	p
Edat	<65 a	20	80 (3/17)	80 (4/7)	0,5665
	≥65 a	20	78,24 (3/15)	70,41 (5/8)	4 5
Dosi (Gy)	<65	19	83,59 (2/16)	83,59 (3/8)	0,3424
	≥65	21	75 (4/16)	66,67 (6/7)	3 6
Dosi/fracció (cGy)	180	17	80 (3/12)	80 (3/5)	0,7579
	200	23	78,26 (3/20)	72,67 (6/10)	3 6
Volum Pelvis (cm³)	≤812,25	20	68,61 (5/14)	57,18 (7/4)	0,0487
	>812,25	20	89,47 (1/18)	89,47 (2/11)	7 2
Volum Reducció (cm³)	<810	18	77,78 (3/15)	69,14 (5/8)	0,5742
	≥810	22	80 (3/17)	80 (4/7)	5 4
Energia (MV)	6	14	69,23 (3/10)	69,23 (4/2)	0,3941
	18	26	84,13 (3/22)	78,88 (5/13)	4 5
Hormonoteràpia Neoadjuvant	No	37	80,13 (6/29)	75,68 (8/14)	0,7264
	Si	3	66,67 (1/2)	66,67 (1/1)	8 1
Interval diagnòstic-RDT (mesos)	≤8,65	19	84,21 (2/17)	84,21 (3/10)	0,2975
	>8,65	21	73,68 (4/15)	64,47 (6/5)	3 6
Interval cirurgia-RDT (mesos)	≤3,65	20	83,59 (2/16)	83,59 (3/11)	0,3080
	>3,65	20	73,68 (4/15)	63,16 (6/4)	3 6
Patologies associades	No	24	69,70 (6/17)	69,70 (7/11)	0,2343
	Si	16	93,33 (1/14)	77,78 (2/4)	7 2
Toxicitat urològica aguda	0-I	4	100 (0/2)	100(0/2)	0,0061
	II	34	90,80 (3/29)	76,62 (7/13)	0
	III-IV	2	0 (2/0)	0 (2/0)	7
					2
			(esdeveniments/ pacients en risc)		

Anàlisi univariant per toxicitat urològica crònica. Taula 54.

5.17.1.4.2 Anàlisi multivariant.

No es trobaren variables amb significat pronòstic en l'estudi multivariant.



Gràfica 47.

5.17.1.5. Toxicitat urològica tardana grau II-IV, en el grup postoperatori avaluada en el darrer control.

5.17.1.5.1. Anàlisi univariant.

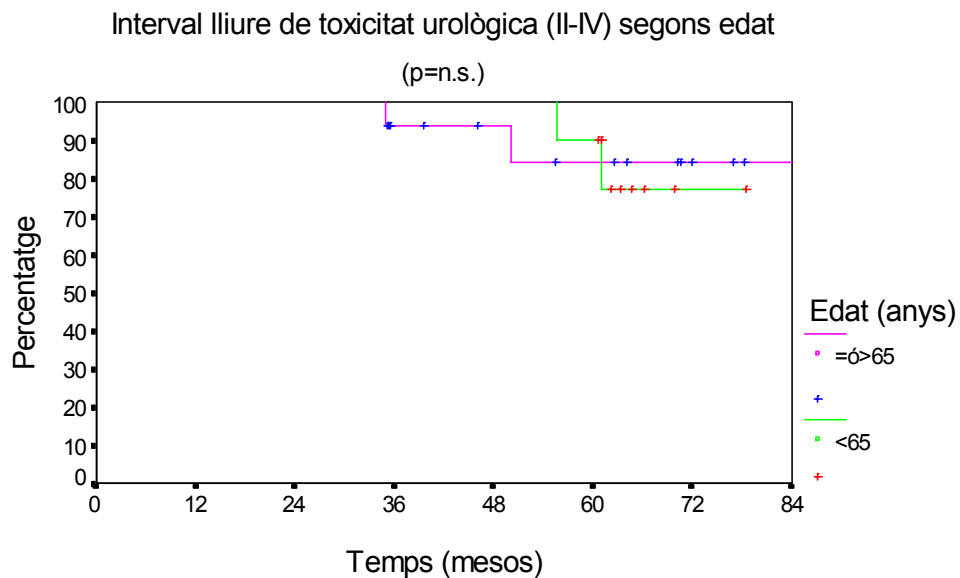
L'estudi univariant només presenta com factor estadísticament significatiu la toxicitat urològica aguda encara que el nombre de pacients és molt petit.

TOXICITAT	Urològica II-IV Postoperatòria				
Factors pronòstic		n	2 anys (%)	5 anys (%)	p
Edat	<65 a	20	100 (0/19)	90 (1/9)	0,9429
	≥65 a	20	100 (0/18)	84,38 (2/8)	2
Dosi (Gy)	<65	19	100 (0/18)	100 (0/10)	0,2551
	≥65	21	100 (0/20)	74,87 (3/7)	1
Volum Pelvis (cm ³)	≤812,25	20	100 (0/19)	69,44 (3/5)	0,1168
	>812,25	20	100 (0/19)	100 (0/12)	3
Volum Reducció (cm ³)	<810	18	100 (0/17)	82,50 (2/9)	0,9245
	≥810	22	100 (0/20)	93,75 (1/8)	2
Energia (MV)	6	14	100 (0/13)	75 (1/3)	0,1700
	18	26	100 (0/25)	90,03 (2/14)	2
Hormonoteràpia Neoadjuvant	No	37	100 (0/35)	86,74 (3/16)	0,6773
	Si	3	100 (0/2)	100 (0/1)	4
Interval diagnòstic-RDT (mesos)	≤8,65	19	100 (0/18)	94,12 (1/11)	0,1425
	>8,65	21	100 (0/20)	77,92 (2/6)	1
Interval cirurgia-RDT (mesos)	≤3,65	20	100 (0/18)	100 (0/11)	0,1167
	>3,65	20	100 (0/20)	75 (2/5)	1
Patologies associades	No	24	100(0/23)	88,44 (2/13)	0,9347
	Si	16	100 (0/15)	83,33 (1/4)	3
Toxicitat urològica aguda	0-I	4	100(0/3)	100 (0/2)	0,0089
	II	34	100 (0/32)	90,95 (2/14)	0
	III-IV	2	100 (0/2)	50 (1/2)	2
			(esdeveniments/ pacients en risc)		2

Anàlisi univariant per toxicitat urològica crònica avaluada en el darrer control. Taula 55.

5.17.1.5.2 Anàlisi multivariant.

No es va trobar cap variable en estudi multivariant.



Gràfica 48.

5.17.1.6 Toxicitat urològica tardana grau II-IV del grup radical (n=143).

5.17.1.6.1 Anàlisi univariant.

En l'estudi univariant es mostren com factors pronòstics en relació a la toxicitat urològica, el volum de pelvis irradiat, l'interval entre el diagnòstic de la malaltia i l'inici de la irradiació, l'antecedent de RTU i finalment la toxicitat urològica aguda (Taula 56). L'edat tampoc presenta cap efecte sobre la toxicitat (Taula 56 i Gràfica 49).

TOXICITAT	Urològica II-IV Radical				
Factors pronòstic		n	2 anys (%)	5 anys (%)	p
Edat	<72 ≥72	69 74	85,13 (9/55) 88,54 (7/60)	76,56 (13/8) 86,01 (9/9)	0,3348 13 9
Dosi (Gy)	54-69,9 70 70,1-73	18 68 57	94,44 (1/17) 83,97 (9/50) 87,50 (6/48)	94,44 (1/6) 81,70 (11/10) 63,73 (10/1)	0,3965 1 11 10
Dosi/fracció (cGy)	180 200	92 51	87,58 (10/73) 85,75 (6/42)	72,52 (14/4) 83,61 (8/13)	0,6258 14 8
Volum Pelvis (cm³)	< 2376 ≥2376,1	71 71	89,78 (6/55) 84,38 (10/60)	89,78 (7/9) 75,11 (15/8)	0,1598 7 15
Volum Reducció (cm³)	<810 ≥810	68 74	93,90 (3/58) 80,56 (13/67)	86,58 (6/13) 76,20 (16/4)	0,0471 6 16
Energia (MV)	6 18	63 80	88,45 (6/52) 85,63 (10/63)	83 (9/5) 79,96 (13/12)	0,7357 9 13
Hormonoteràpia Neoadjuvant	No Si	11 132	90,91 (1/9) 86,55 (16/105)	75,76 (2/5) 8118 (20/12)	0,8511 2 20
Interval diagnòstic-RDT (mesos)	≤5,23 >5,23	70 73	92,71 (4/60) 81,28 (12/55)	92,71 (5/9) 71,06 (17/8)	0,0114 5 17
Patologies associades	No Si	39 104	94,87 (2/34) 83,85 (15/80)	89,29 (3/2) 78,16 (19/15)	0,1571 3 19
Durada HT (dies)	≤120 >120	65 67	88,84 (6/54) 84,28 (9/52)	88,84 (7/8) 73,63 (13/4)	0,1945 7 13
RTU	Si No	13 130	84,62 (2/10) 93,03 (9/110)	47,38 (6/1) 84,38 (16/16)	0,001 6 16
Toxicitat urològica aguda	0-I II III-IV	10 127 6	100 (0/6) 93,70 (8/111) 50 (3/3)	83,33 (1/1) 82,26 (18/16) 50(3/1)	0,0190 1 18 3
			(esdeveniments/ pacients en risc)		

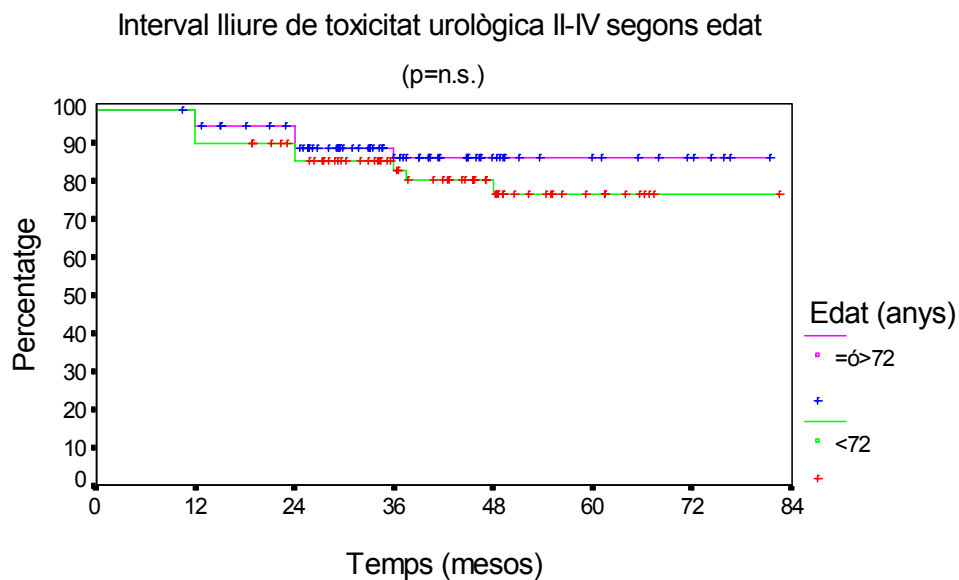
Anàlisi univariant per toxicitat urològica crònica. Taula 56.

5.17.1.6.2 Anàlisi multivariant.

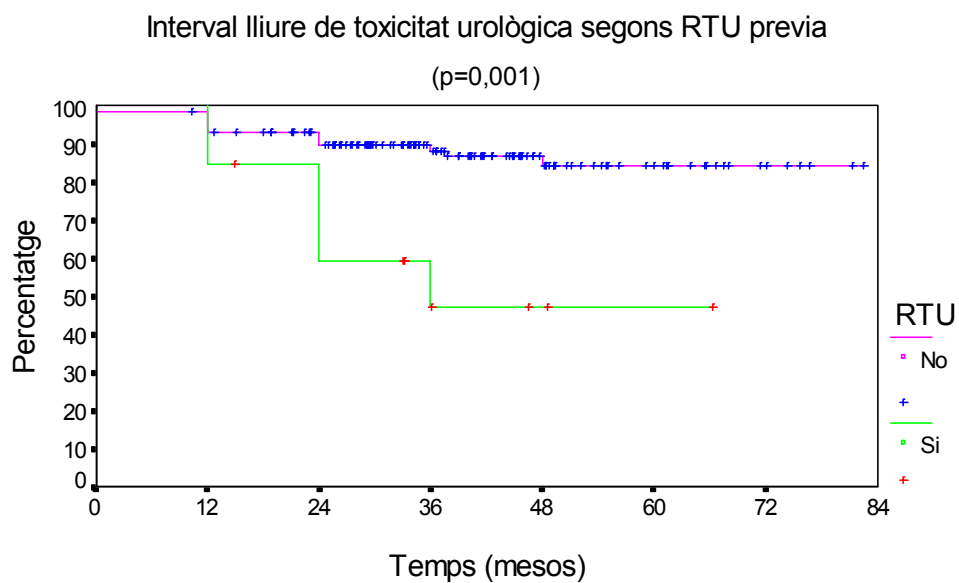
Factors pronòstic supervivència lliure de toxicitat urològica II-IV	β	EE	e^{β}	Interval de confiança del 95%	χ^2	p
n=143						
RTU (No vs.Si)	0,8099	0,2509	2,2477	1,3745 - 3,6758	8,2044	0,0042

Anàlisi multivariant per toxicitat urològica crònica.Taula 57.

L'antecedent quirúrgic de RTU suposa un increment en el risc de tenir toxicitat tardana urològica (Gràfica 50) en l'estudi multivariant (Taula 57), tot i que el grau no fou superior II en cap dels casos. La mitjana de l'interval de temps des de la RTU fins l'inici de la radioteràpia fou de 14 mesos anant d'un mínim de 3 fins un màxim de 60.



Gràfica 49.



Gràfica 50.

5.17.1.7 Toxicitat urològica tardana grau II-IV, del grup radical avaluada en el darrer control.

5.17.1.7.1 Anàlisi univariant.

La realització de RTU abans de la RDT segueix presentant un efecte sobre la toxicitat quan aquesta s'avalua en el darrer control (Taula 58 i Gràfica 52). L'edat no mostra cap efecte sobre la toxicitat com succeeix en els anteriors anàlisis.

TOXICITAT	Urològica II-IV Radical				
Factors pronòstic		n	2 anys (%)	5 anys (%)	p
Edat	<72	69	98,55 (1/63)	79,39 (6/7)	0,6719
	≥72	74	97,26 (2/65)	86,45 (4/9)	6
					4
Dosi (Gy)	54-69,9	18	94,44 (1/17)	94,44 (1/6)	0,7502
	70	68	98,44 (1/58)	80,36 (6/10)	1
	70,1-73	57	98,25 (1/52)	78,72 (3/1)	6
Volum Pelvis (cm³)	< 2376	71	97,16 (2/59)	88,07 (4/9)	0,7525
	≥2376,1	71	98,57 (1/69)	78,63 (6/8)	4
					6
Volum Reducció (cm³)	<810	68	96,99 (2/59)	92,58 (3/13)	0,2086
	≥810	74	98,63 (1/69)	69,78 (7/4)	3
					7
Energia (MV)	6	63	96,80 (2/56)	73,25 (6/5)	0,1290
	18	80	98,68 (1/72)	87,50 (4/12)	6
					4
Hormonoteràpia Neoadjuvant	No	11	100 (0/11)	83,33 (1/5)	0,8240
	Si	132	97,69 (3/118)	83 (9/12)	1
					9
Interval diagnòstic-RDT (mesos)	≤5,23	70	98,48 (0/64)	91 (2/9)	0,0787
	>5,23	73	95,83 (3/64)	75,45 (8/ 8)	2
					8
Patologies associades	No	39	97,44 (1/35)	97,44 (1/2)	0,4451
	Si	104	98,06 (2/93)	79,96(9/15)	1
					9
Durada HT (dies)	≤120	65	100 (0/60)	84,18 (3/8)	0,1840
	>120	67	95,48 (3/58)	85,98 (6/4)	3
					6
RTU	Si	13	83,92 (2/10)	44,76 (4/1)	0,0003
	No	130	99,23 (1/118)	87,18 (6/16)	4
					6
Toxicitat urològica aguda	0-I	10	100 (0/6)	50 (1/1)	0,2969
	II	127	98,41 (2/117)	83,88 (8/16)	1
	III-IV	6	83,33 (1/4)	83,33 (1/1)	8
			(esdeveniments/ pacients en risc)		1

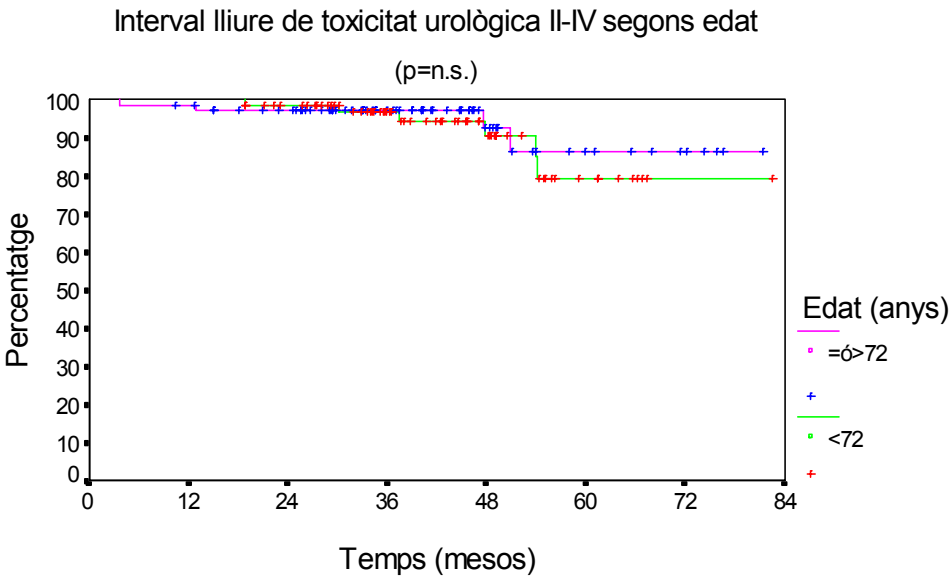
Anàlisi univariant per toxicitat urològica crònica avaluada en el darrer control. Taula 58.

5.17.1.7.2 Anàlisi multivariant.

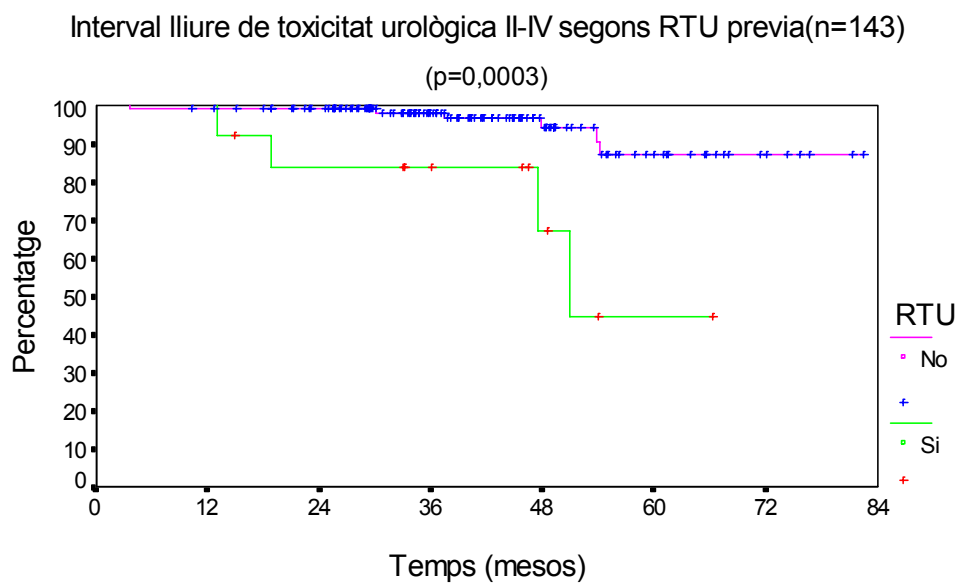
L'efecte de la RTU prèvia es segueix manifestant en l'anàlisi multivariant en la toxicitat avaluada en el darrer control i incrementaria el risc de toxicitat tardana grau II-IV per un factor 2,7 . (Taula 59).

Factors pronòstic supervivència lliure de toxicitat urològica II-IV	β	EE	e^{β}	Interval de confiança del 95%	χ^2	p
n=143						
RTU (No vs.Si)	0,9947	0,3255	2,7040	1,4287 - 5,1176	7,3803	0,0066

Anàlisi multivariant per toxicitat urològica crònica avaluada en el darrer control.
Taula 59.



Gràfica 51.



Gràfica 52.

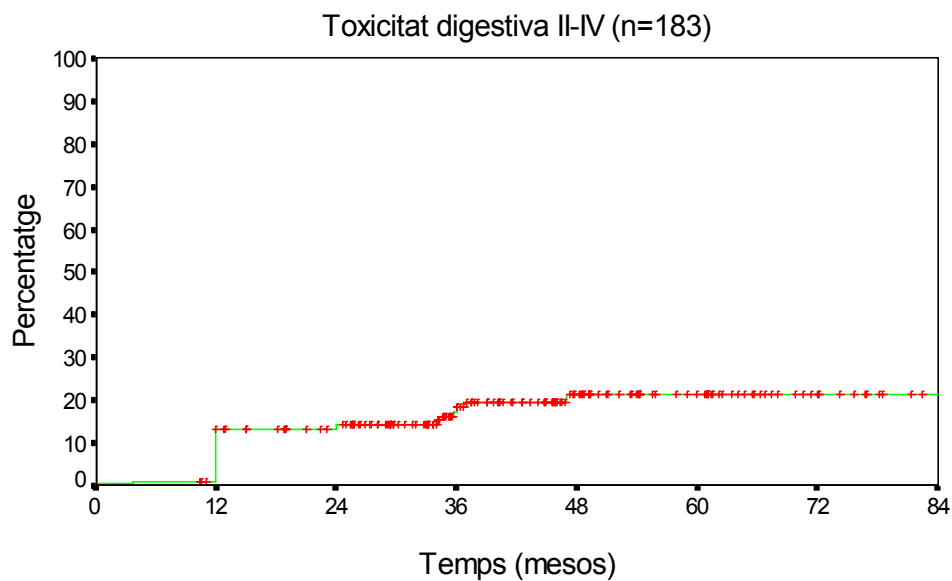
5.17.2.Toxicitat digestiva.**5.17.2.1 Descripció.**

Toxicitat Digestiva	Aguda Postop./Radical	6 mesos Postop./Radical	Actuarial 2 a. Postop./Radical	Actuarial 5 a. Postop./Radical
Grau I (%)	15/3,5	52,5/48,3	23,64/24,32	23,64/29,03
Grau II (%)	77/ 90,9	12,5/29,4	10,53/11,26	10,53/19,6
Grau III (%)	7,5/5,6	2,5/1,4	2,63/0	2,63/1,52
Grau IV (%)	0/0	0/0	0/0,71	0/0,71

Taula 60.

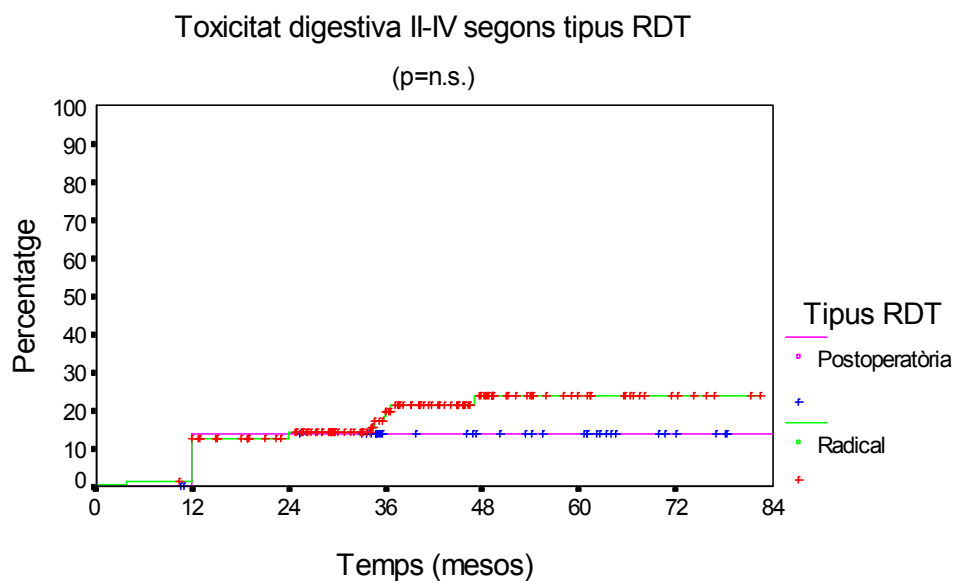
La toxicitat digestiva aguda més freqüent, tant en el grup postoperatori com en el radical, fou la grau II (77% i 90,9 % respectivament). En la toxicitat avaluada als 6 mesos en destaca la grau I, en el grup postoperatori, amb una freqüència del 52,5% , mentre que en el grup radical assoleix el 48,3 %. La toxicitat aguda grau III no supera en cap dels dos grups el 7,5%, no superant als 6 mesos el 2,5%. La toxicitat grau IV, aguda o als 6 mesos, avaluada en els dos grups fou inexistent. En l'avaluació de la toxicitat digestiva actuarial als 2 anys destaca un predomini de la grau II, 10,53% i 11,26 , en el grup postoperatori i radical respectivament, que sempre romandre gairebé inalterable als 5 anys (10,53%) en el primer cas però augmenta en el grup radical fins al 19,6% (Taula 60). S'observa també que la toxicitat digestiva grau I en el grup posoperatori es manté en 23,64% als 2 i 5 anys, mentre que en el grup radical passa del 24,32% al 29,03%.

La toxicitat grau III , avaluada de forma actuarial als 2 i 5 anys, en ambdós grups, no supera el 2,63%. Finalment la toxicitat digestiva grau IV, avaluada als 2 i 5 anys no assoleix en cap cas ni el 1%, essent inexistent en el grup postoperatori i arribant en el grup d'irradiació radical, tant als 2 com als 5 anys, al 0,71%.



Gràfica 53.

La probabilitat de presentar toxicitat digestiva graus II-IV en tot el grup de pacients, és de 13,41% (IC 95% 9,33-17,49) i 19,16 % (IC 95% 12,63-25,68) als 2 i 5 anys. Es produeix un increment a partir del primer any i després del segon, posteriorment la pendent sembla assolir un altiplà (Gràfica 53).



Gràfica 54.

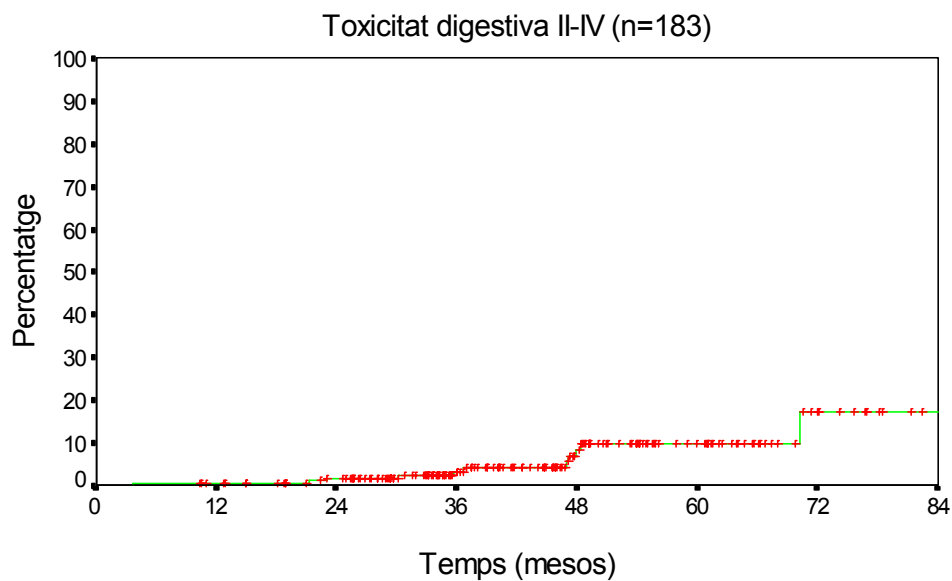
S'observa també al separar la toxicitat acumulada, en funció del tipus de radioteràpia administrada, que els pacients que reberen radioteràpia radical presenten un lleuger increment de la toxicitat (Gràfica 54), tot i que no és una diferència estadísticament significativa. La contribució del grup postoperatori, a tot el grup és minsa car les 5 toxicitats enregistrades s'observen en el primer any.

Al descriure la toxicitat digestiva en el darrer control destaca que les grau II a IV, tant en el grup postoperatori com en el radical, no superen el 6,3% i la més freqüent és la I, essent en els grups ara esmentats, del 12,5% i 16,8 % respectivament. L'estudi de la toxicitat actuarial en el darrer control mostra un increment de la toxicitat grau I dels 2 als 5 anys, mentre que la resta es manté en 0 pel grup postoperatori i s'incrementa en el radical. La toxicitat grau IV es manté en 0 als 2 i 5 anys en els dos grups (Taula 61).

Toxicitat Digestiva	Darrer control Postop./Radical	Actuarial 2 a. Postop./Radical	Actuarial 5 a. Postop./Radical
Grau I (%)	12,5/16,8	2,56/0	18,98/37,18
Grau II(%)	2,5/6,3	0/2,21	0/12,27
Grau III(%)	0/0,7	0/0	0/1,23
Grau IV(%)	0/0	0/0	0/0

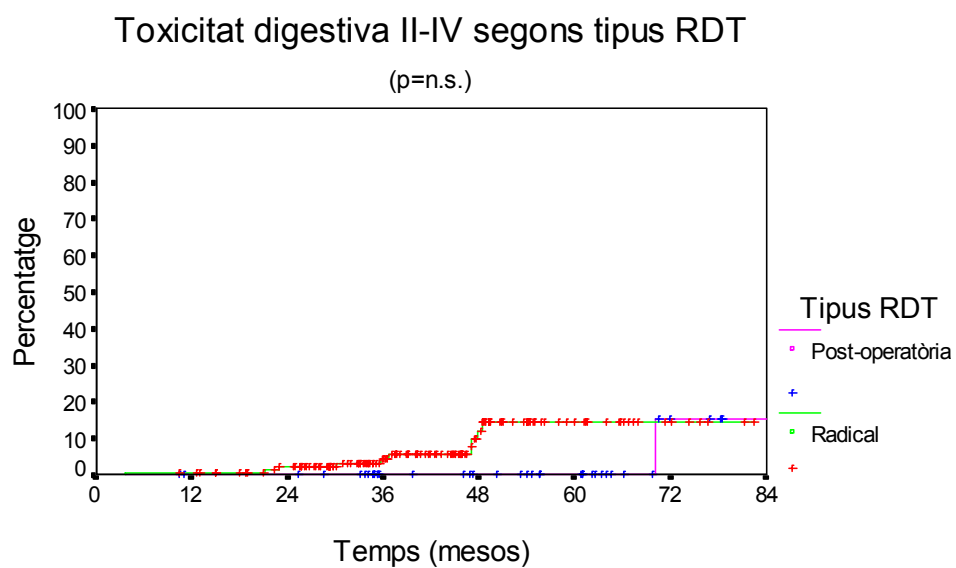
Taula 61.

La probabilitat de presentar toxicitat digestiva graus II-IV en tot el grup de pacients considerant el darrer control, és de 1,72% (IC 95% 1,54-1,89) i 9,55 % (IC 95% 3,53-15,56) als 2 i 5 anys. (Gràfica 55).



Gràfica 55.

En comparar la toxicitat segons els tipus de RDT tampoc s'observa cap diferència estadísticament significativa (Gràfica 56).



Gràfica 56.

5.17.2.2 Toxicitat digestiva tardana grau II-IV del grup general.

5.17.2.2.1 Anàlisi univariant.

Es mostren com factors estadísticament significatius la dosi administrada, per sota o per damunt de 70Gy, el volum de reducció o de sobreimpressió, per damunt o per sota de 830 cm³ i finalment la toxicitat aguda digestiva. Hi ha una variable, el volum de pelvis irradiat, que es mostra tan sols marginalment significatiu.

TOXICITAT Actuarial N=183			DIGESTIVA (II-IV)		
Factors pronòstic		n	2 anys (%)	5 anys (%)	p
Edat	≤70 a	95	82,91 (15/74)	77,47 (19/19)	0, 2261
	>70 a	88	90,63 (7/72)	84,87 (11/12)	19 11
Tipus RDT	Radical	143	86,48 (17/113)	78,56 (25/16)	0, 4144
	Postoperatoria	40	86,84 (5/33)	86,84 (5/15)	25 5
Dosi (Gy)	54-69,9	53	92,31 (4/46)	92,31 (4/19)	0, 0180
	70	73	85,92 (10/53)	83,82 (11/11)	4 11
	70,1-73	57	82,31 (8/47)	55,92 (15/1)	15
Dosi/fracció (cGy)	180	109	88,55 (10/88)	80,83 (16/9)	0, 8571
	200	74	83,78 (12/58)	80,43 (14/22)	14 16
Volum Pelvis (cm ³)	< 1827	91	91,06 (8/76)	86,97 (10/22)	0, 0525
	≥1827	91	82,03 (14/70)	75,18 (20/9)	10 20
Volum Reducció (cm ³)	<810	86	91,78 (7/71)	89,69 (8/21)	0, 0174
	≥810	96	81,82 (15/75)	73,27 (22/10)	8 22
Energia (MV)	6	77	86,73 (9/61)	86,73 (10/7)	0, 3774
	18	106	86,49 (13/85)	77,68 (20/24)	10 20
Hormonoteràpia Neoadjuvant	No	48	89,13 (5/40)	89,13 (5/19)	0, 1695
	Si	135	85,68 (17/106)	77,10 (25/12)	5 25
Interval diagnòstic-RDT (mesos)	≤5,72	91	89,97 (7/79)	79,65 (14/16)	0, 6633
	>5,72	92	83,18 (15/67)	81,66 (16/15)	14 16
Patologies associades	No	63	88,73 (7/51)	86,40 (8/14)	0, 3655
	Si	120	85,46 (15/95)	78,14 (22/17)	8 22
Durada HT (dies)	≤120	68	88,08 (8/55)	78,74 (11/9)	0, 5317
	>120	67	83,17 (9/51)	76,71 (14/3)	11 14
Toxicitat digestiva aguda	0-I	11	90 (1/9)	80 (2/2)	<0,0001
	II	161	90,53 (14/134)	84(21/28)	2 21
	III-IV	11	36,36 (7/4)	36,36 (7/1)	7
			(esdeveniments/ pacients en risc)		

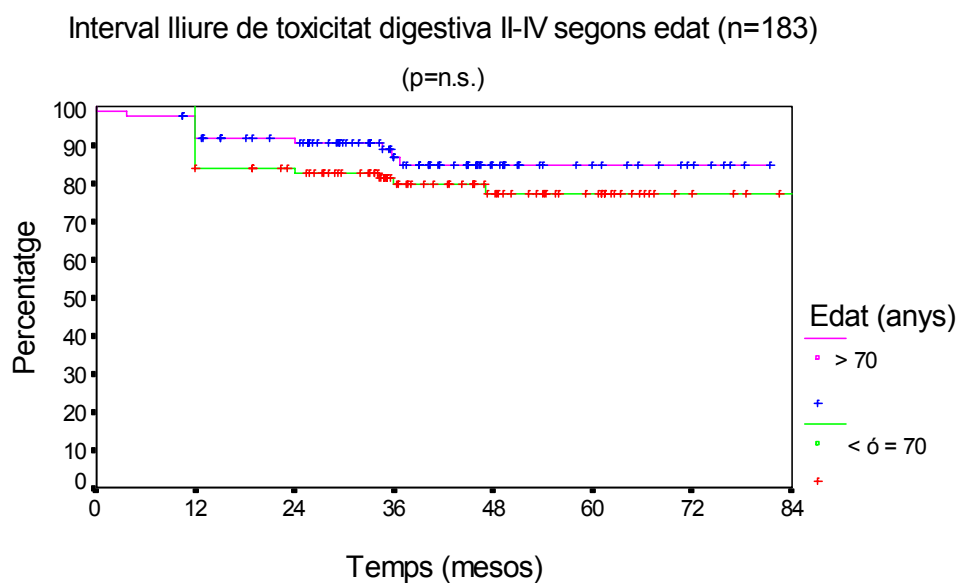
Anàlisi univariant per toxicitat digestiva crònica. Taula 62.

5.17.2.2.2 Anàlisi multivariant.

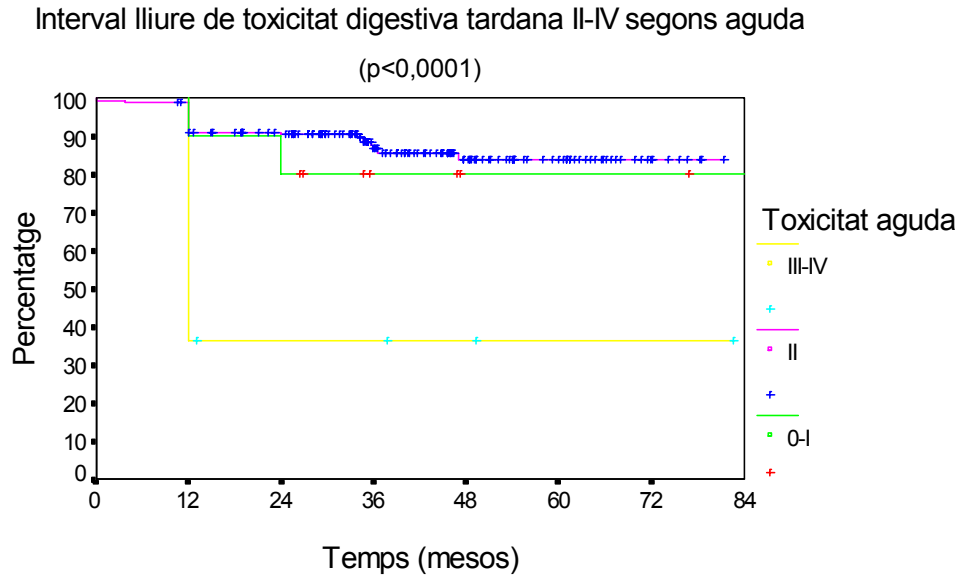
En l'anàlisi multivariant l'única variable estadísticament significativa és la toxicitat aguda digestiva grau II vs. la grau III-IV. La presentació de toxicitat aguda grau III-IV suposa un increment en el risc de presentar toxicitat tardana grau II o superior. (Taula 63).

Factors pronòstic supervivència lliure de toxicitat digestiva II-IV	β	EE	e^{β}	Interval de confiança del 95%	χ^2	p
N=183						
Toxicitat aguda digestiva II vs III-IV	-0,9370	0,3338	0,3918	0,2037-0,7537	7,8812	0,0050

Anàlisi multivariant per toxicitat digestiva crònica. Taula 63.



Gràfica 57.



Gràfica 58.

5.17.2.3 Toxicitat digestiva tardana grau II-IV del grup general avaluada en el darrer control (N=183).

5.17.2.3.1 Anàlisi univariant.

En l'estudi univariant es mostren com factors pronòstics la dosi administrada, novament per sota o per damunt de 70Gy i l'hormonoteràpia neoadjuvant. (Taula 64 i Gràfica 59).

TOXICITAT Actuarial N=183			Digestiva (II-IV)		
Factors pronòstic		N	2 anys (%)	5 anys (%)	p
Edat	≤70 a	95	98,91 (1/89)	93,41 (4/22)	0,4428
	>70 a	88	97,60 (2/76)	86,39 (6/12)	5 6
Tipus RDT	Radical	143	97,79 (3/128)	86,65 (10/17)	0,1299
	Postoperatoria	40	100 (0/38)	100 (0/17)	10 1
Dosi (Gy)	54-69,9	53	100 (0/51)	100 (0/21)	0,0046
	70	73	98,44 (1/62)	91,17(4/12)	1 4
	70,1-73	57	96,43 (2/53)	67,41(6/1)	6
Volum Pelvis (cm ³)	< 1827	91	97,72 (2/82)	95,28 (3/24)	0,3208
	≥1827	91	98,82 (1/84)	85,49 (7/10)	4 7
Volum Reducció (cm ³)	<810	86	97,59 (2/77)	92,82 (4/22)	0,3710
	≥810	96	98,89 (1/89)	88,51 (6/12)	4 7
Energia (MV)	6	77	97,31 (2/69)	84,22 (5/8)	0,4312
	18	106	98,99 (23/97)	92,98 (5/26)	5 6
Hormonoteràpia Neoadjuvant	No	48	100 (0/45)	100 (0/21)	0,0505
	Si	135	97,66 (3/121)	85,44 (10/13)	1 10
Interval diagnòstic-RDT (mesos)	≤5,72	91	98,85 (1/85)	87,86 (6/17)	0,3275
	>5,72	92	97,72 (2/81)	92,70 (4/17)	7 4
Patologies associades	No	63	98,33 (1/58)	98,33 (1/15)	0,2625
	Si	120	98,27 (2/108)	86,90 (9/19)	2 9
Durada HT (dies)	≤120	68	98,44 (1/63)	81,27 (6/9)	0,6734
	>120	67	96,87 (2/58)	92,89 (4/4)	6 4
Toxicitat digestiva aguda	0-I	11	100 (0/10)	66,67 (1/2)	0,0795
	II	161	98,71 (2/147)	92,67 (7/29)	1 7
	III-IV	11	90 (1/9)	78,75 (2/3)	3
			(esdeveniments/ pacients en risc)		

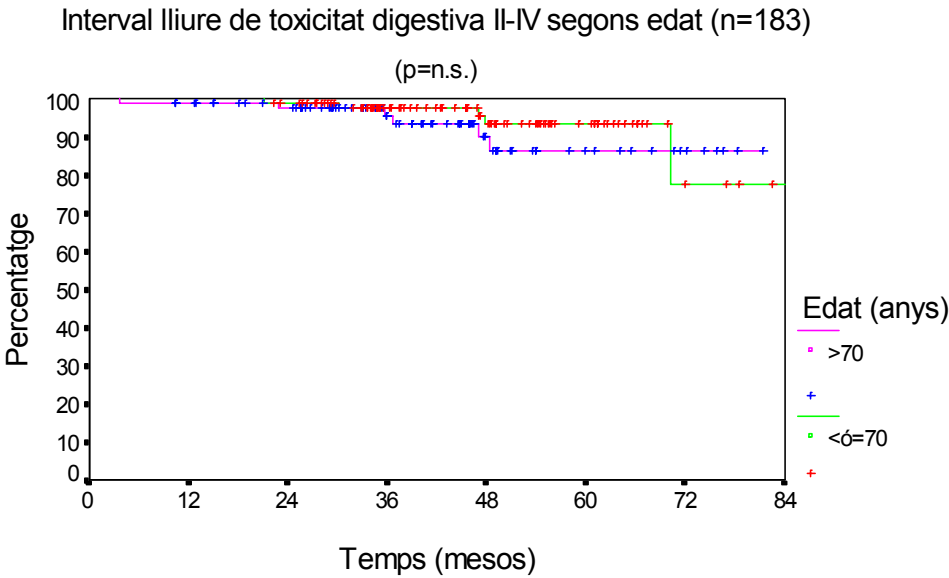
Anàlisi univariant per toxicitat digestiva crònica avaluada en el darrer control. Taula 64.

5.17.2.3.2 Anàlisi multivariant.

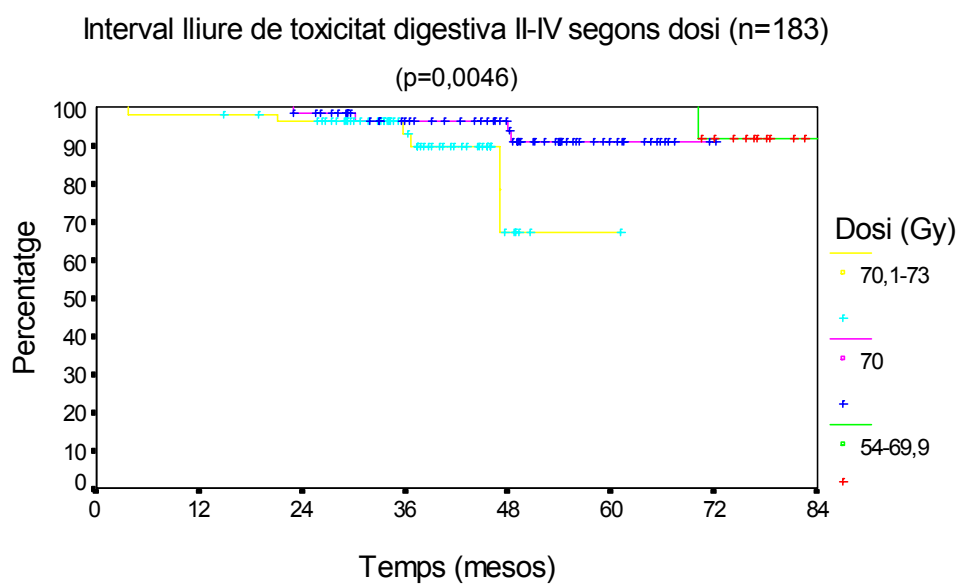
En l'anàlisi multivariant, la dosi per sota de 70 Gy versus la superior a aquesta es mostra estadísticament significativa (Taula 65).

Factors pronòstic supervivència lliure de toxicitat digestiva II-IV	β	EE	e^{β}	Interval de confiança del 95%	χ^2	p
N=183						
Dosi (Gy): 54-69,9 vs 70,1-73.	-1,6325	0,7983	0,1954	0,0409-0,9343	4,1822	0,0409

Anàlisi multivariant per toxicitat digestiva crònica avaluada en el darrer control. Taula 65.



Gràfica 59.



Gràfica 60.

5.17.2.4 Toxicitat digestiva tardana grau II-IV, en el grup postoperatori (n=43).

5.17.2.4.1 Anàlisi univariant.

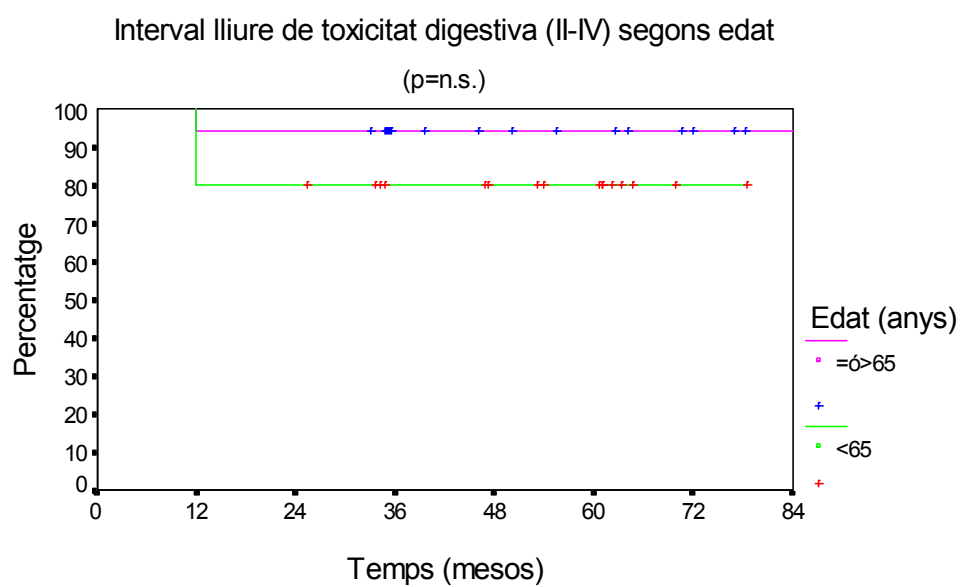
En l'anàlisi univariant l'únic valor significatiu és la toxicitat digestiva aguda.

TOXICITAT Actuarial	Digestiva II-IV Postoperatòria				
Factors pronòstic		n	2 anys (%)	5 anys (%)	p
Edat	<65 a	20	80 (4/16)	80 (4/8)	0,1944
	≥65 a	20	94,44 (1/17)	94,44 (1/7)	4 1
Dosi (Gy)	<65	19	77,78 (4/14)	77,78 (4/8)	0,1218
	≥65	21	95 (1/19)	95 (1/7)	4 1
Dosi/fracció (cGy)	180	17	93,33 (1/14)	93,33 (1/5)	0,3455
	200	23	82,61 (4/19)	82,61 (4/10)	1 4
Volum Pelvis (cm ³)	≤812,25	20	84,21 (3/16)	84,21 (3/4)	0,6358
	>812,25	20	89,47 (2/17)	89,47 (2/11)	3 2
Volum Reducció (cm ³)	<810	18	88,89 (2/16)	88,89 (2/8)	0,7268
	≥810	22	85 (3/17)	85 (3/7)	2 3
Energia (MV)	6	14	92,31 (17/12)	92,31 (1/3)	0,4782
	18	26	84 (4/21)	84 (4/12)	1 4
Hormonoteràpia Neoadjuvant	No	37	85,71 (5/30)	85,71 (5/14)	0,4882
	Si	3	100 (0/2)	100 (0/1)	5 0
Interval diagnòstic-RDT (mesos)	≤8,65	19	89,47 (2/17)	89,47 (2/9)	0,6358
	>8,65	21	84,21 (3/16)	84,21 (3/6)	2 3
Interval cirurgia-RDT (mesos)	≤3,65	20	88,89 (2/16)	88,89 (2/10)	0,6815
	>3,65	20	84,21 (3/16)	84,21 (3/5)	2 3
Patologies associades	No	24	86,96 (3/20)	86,96 (3/12)	0,9797
	si	16	86,67 (2/13)	86,67 (2/3)	3 2
Toxicitat aguda digestiva	0-I	6	100 (0/5)	100 (0/2)	<0,0001
	II	31	100 (2/27)	93,1 (2/13)	0 2
	III-IV	3	-	-	3
			(esdeveniments/ pacients en risc)		

Anàlisi univariant per toxicitat digestiva crònica. Taula 66.

5.17.2.4.2 Anàlisi multivariant.

No es trobaren variables estadísticament significatives.



Gràfica 61.

5.17.2.5 Toxicitat digestiva tardana grau II-IV, del grup postoperatori avaluada en el darrer control.

5.17.2.5.1 Anàlisi univariant.

La toxicitat digestiva aguda és l'únic factor que es mostra significatiu.

TOXICITAT Actuarial	Digestiva II-IV Postoperatòria				
Factors pronòstic		n	2 anys (%)	5 anys (%)	p
Edat	<65 a	20	100 (0/19)	100 (0/9)	0,6831
	≥65 a	20	100 (0/18)	100 (0/8)	0 1
Dosi (Gy)	<65	19	100 (0/18)	100 (0/10)	0,2482
	≥65	21	100 (0/20)	100 (0/7)	1 0
Volum Pelvis (cm ³)	≤812,25	20	100 (0/19)	100 (0/5)	0,6831
	>812,25	20	100 (0/19)	100 (0/12)	0 1
Volum Reducció (cm ³)	<810	18	100 (0/17)	100 (0/9)	0,2482
	≥810	22	100 (0/20)	100 (0/8)	0 1
Energia (MV)	6	14	100 (0/14)	100 (0/3)	-
	18	26	100 (0/25)	100 (0/14)	0 1
Hormonoteràpia Neoadjuvant	No	37	97,22 (0/35)	80,10 (0/16)	-
	Si	3	100 (0/2)	100 (0/1)	1 0
Interval diagnòstic-RDT (mesos)	≤8,65	19	100 (0/18)	100 (0/11)	0,5271
	>8,65	21	95 (0/20)	66,62 (0/6)	1 0
Interval cirurgia-RDT (mesos)	≤3,65	20	100 (0/18)	100 (0/12)	0,5271
	>3,65	20	100 (0/19)	100 (0/5)	1 0
Patologies associades	No	24	100(0/23)	100 (0/13)	0,5271
	Si	16	100 (0/15)	100 (0/4)	1 0
Toxicitat aguda digestiva	0-I	6	100 (0/5)	100 (0/2)	0,0498
	II	31	100 (0/29)	100 (0/14)	0
	III-IV	3	100 (0/2)	100 (0/1)	0
					1
			(esdeveniments/ pacients en risc)		

Anàlisi univariant per toxicitat digestiva crònica avaluada en el darrer control. Taula 67.

5.17.2.5.2. Anàlisi multivariant.

No es troben variables significatives en l'estudi multivariant.

5.17.2.6. Toxicitat digestiva tardana grau II-IV del grup de radioteràpia radical.**5.17.2.6.1 Anàlisi univariant.**

Es mostren com a factors pronòstics la dosi administrada, el volum de pelvis irradiat, el de reducció o de sobreimpressió i la toxicitat digestiva aguda.

TOXICITAT Actuarial	Digestiva II-IV Radical				
Factors pronòstic		n	2 anys (%)	5 anys (%)	p
Edat	<72	69	82,28 (10/53)	71,43 (7/16)	0,1099
	≥72	74	90,45 (7/60)	85,80 (9/9)	16
					9
Dosi (Gy)	54-69,9	18	100 (0/17)	100 (0/6)	0,0208
	70	68	86,57 (9/50)	84,29 (10/9)	0
	70,1-73	57	82,31 (10/45)	55,92 (15/1)	10
					15
Dosi/fracció (cGy)	180	92	87,70 (9/74)	78,41 (15/4)	0,9046
	200	51	84,31 (8/39)	79,36 (10/12)	15
					10
Volum Pelvis (cm ³)	< 2376	71	92,90 (5/57)	85,56 (7/9)	0,0343
	≥2376	71	80,13 (12/56)	72,30 (18/7)	7
					18
Volum Reducció (cm ³)	<810	68	92,56 (5/55)	89,57 (6/13)	0,0162
	≥810	74	80,89 (12/58)	69,46 (19/3)	6
					19
Energia (MV)	6	63	85,52 (8/49)	85,52 (9/4)	0,4583
	18	80	87,24 (9/64)	74,49 (16/13)	9
					16
Hormonoteràpia Neoadjuvant	No	11	100 (0/10)	100 (0/5)	0,1150
	Si	132	85,34 (17/103)	76,58 (25/11)	0
					25
Interval diagnòstic-RDT (mesos)	≤5,26	70	88,33 (6/59)	75,54 (12/9)	0,9593
	>5,26	73	84,74 (11/54)	80,65 (13/7)	12
					13
Patologies associades	No	39	89,74 (4/31)	85,26 (5/2)	0,4974
	Si	104	85,26 (13/82)	76,88 (20/14)	5
					20
Durada HT (dies)	≤120	65	87,52 (8/52)	77,74 (11/8)	0,6179
	>120	67	83,17 (9/51)	76,71 (14/3)	11
					14
Limfadenectomia	No	121	86,67 (16/95)	74,68 (24/10)	0,0761
	SI	22	95,45 (1/18)	95,45(1/6)	24
					1
Toxicitat digestiva aguda	0-I	5	75(1/3)	50 (1/1)	0,0037
	II	130	90,77 (12/107)	81,31 (19/15)	2
	III-IV	8	50 (4/1)	50 (4/3)	19
					4
			(esdeveniments/ pacients en risc)		

Anàlisi univariant per toxicitat digestiva crònica. Taula 68.

5.17.2.6.2 Anàlisi multivariant.

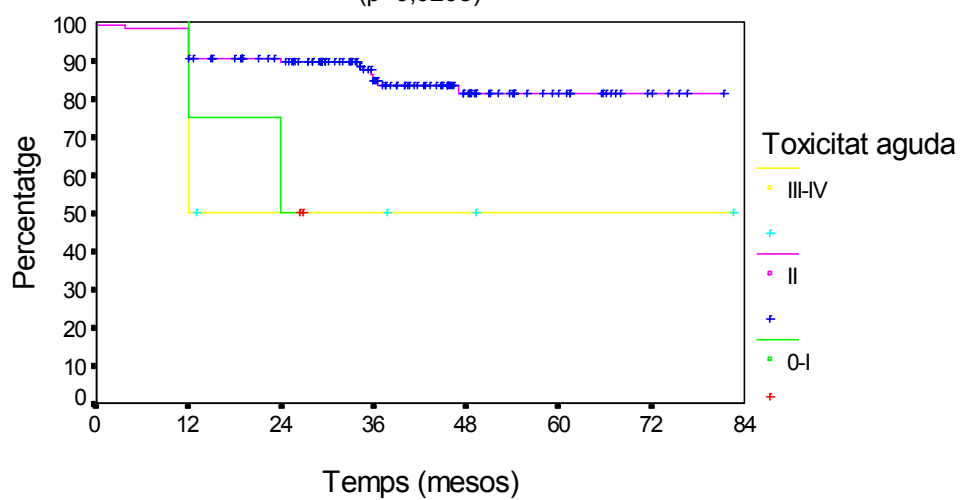
La toxicitat aguda digestiva és l'únic factor pronòstic en l'anàlisi multivariant.

Factors pronòstic supervivència lliure de toxicitat digestiva II-IV	β	EE	E^β	Interval de confiança del 95%	χ^2	p
n=143						
Toxicitat digestiva aguda (II vs III-IV)	-0,9972	0,3333	0,3689	0, 1920 -0,7089	7,2542	0,0028

Anàlisi multivariant per toxicitat digestiva crònica. Taula 69.

Interval lliure de toxicitat digestiva II-IV segons toxicitat aguda

(p=0,0208)



Gràfica 62.

5.17.2.7. Toxicitat digestiva tardana grau II-IV , del grup radical avaluada en el darrer control.

5.17.2.7.1 Anàlisi univariant.

En l'anàlisi univariant només la dosi assoleix un nivell de significació marginal.

TOXICITAT Actuarial	Digestiva II-IV Radical				
Factors pronòstic		n	2 anys (%)	5 anys (%)	p
Edat	<72	69	98,48 (1/63)	87,63 (5/8)	0,8709
	≥72	74	97,15 (2/65)	85,66 (5/9)	5
Dosi (Gy)	54-69,9	18	100 (0/17)	100 (0/6)	0,0541
	70	68	98,33 (1/58)	90,24 (4/10)	0
	70,1-73	57	96,43 (2/52)	67,41 (6/1)	4
Dosi/fracció (cGy)	180	92	97,74 (2/81)	88,02 (4/4)	0,7747
	200	51	97,92 (1/47)	85,68 (6/13)	4
Volum Pelvis (cm ³)	< 2376	71	95,44 (3/59)	88,26 (5/9)	0,5525
	≥2376	71	100 (0/69)	86,41 (5/8)	5
Volum Reducció (cm ³)	<810	68	96,91 (2/58)	89,87 (4/13)	0,7341
	≥810	74	98,57 (1/69)	84,25 (6/4)	4
Energia (MV)	6	63	96,72 (2/56)	78,89 (5/5)	0,5206
	18	80	98,65 (1/72)	89,96 (5/12)	5
Hormonoteràpia Neoadjuvant	No	11	100 (0/10)	100 (0/6)	0,2981
	Si	132	97,61 (3/118)	85,12 (10/12)	0
Interval diagnòstic-RDT (mesos)	≤5,26	70	98,48 (1/64)	84,75 (5/9)	0,7710
	>5,26	73	97,14 (2/64)	88,12 (5/8)	5
Patologies associades	No	39	97,30 (1/35)	97,3 (1/2)	0,4418
	Si	104	98 (2/93)	85,07 (9/15)	1
Durada HT (dies)	≤120	65	98,36 (1/60)	80,58 (6/8)	0,6259
	>120	67	96,87 (2/58)	92,89 (4/4)	6
Limfadenectomia	No	121	97,39 (3/109)	83,05 (10/11)	0,1100
	SI	22	100 (0/19)	100 (0/6)	10
Toxicitat digestiva aguda	0-I	5	100(0/4)	0 (1/0)	0,0725
	II	130	98,40 (2/118)	90,29 (7/15)	1
	III-IV	8	85,71 (1/6)	68,57 (2/2)	7
			(esdeveniments/ pacients en risc)		2

Anàlisi univariant per toxicitat digestiva crònica avaluada en el darrer control. Taula 70.

5.17.2.7.2 Anàlisi multivariant.

No hi ha cap variable significativa en l'estudi multivariant.

5.17.3 Resum de les freqüències i probabilitats de la presentació de morbiditat de la radioteràpia en el càncer prostàtic.

5.17.3 1 Toxicitat urològica.

Toxicitat Urològica (%)	Temps		
	Aguda	6 mesos	Darrer control
0	0	26(14,2)	128(69,9)
I	14(7,7)	99(54,1)	41(22,4)
II	161(88)	55(30,1)	11(6)
III	7(3,8)	3(1,6)	1(0,5)
IV	1(0,6)	0	2(1,1)
N	183	183	183

Nombre de pacients i percentatge de toxicitat aguda màxima urològica, subaguda (6 mesos) i crònica en el darrer control. Taula 71.

La toxicitat aguda més freqüent és la de grau II, passant als 6 mesos a la de grau I, mentre que en el darrer control un 69,9% dels pacients s'avaluaren com exempts de toxicitat urològica. Un pacient va presentar toxicitat aguda grau IV i posteriorment va tornar-la a presentar com crònica a al segon i cinquè anys, aquest pacient pertany al grup de radioteràpia postoperatòria.

Grau Toxicitat Urològica	Temps (anys) /n(%)						
	1	2	3	4	5	6	7
0	97(53,6)	110(63,6)	88(61,5)	61(65,6)	35(77,8)	14(73,7)	3(75)
I	66(36,5)	43(24,9)	39(27,3)	23(24,7)	6(13,3)	5(26,3)	1(25)
II	15(8,3)	16(9,2)	14(9,8)	8(8,6)	3(6,7)	0	0
III	2(1,1)	2(1,2)	1(0,7)	1(1,1)	0	0	0
IV	1(0,5)	2(1,2)	1(0,7)	0	1(2,2)	0	0
n	181	173	143	93	45	19	4

Nombre de pacients i percentatge de toxicitat crònica urològica presentada segons grau i any de seguiment. Taula 72.

Un pacient va presentar toxicitat urològica grau IV durant el segon i tercer any, mentre que un altre durant el segon i cinquè any. Un altre pacient la va presentar durant el

primer any. Aquest darrer pacient fou avaluat com grau II de toxicitat urològica (tercer any). Els altres dos casos varen mantenir el mateix grau de toxicitat en el darrer control.

Toxicitat Urològica	Aguda Postop./Radical	6 mesos Postop./Radical	Darrer control Postop./Radical	Actuarial 2 a. Darrer control Postop./Radical	Actuarial 5 a. Darrer control Postop./Radical
Grau I (%)	10/7	60/ 52,4	27,5/ 21	2,66/1,49	26,95/38,96
Grau II (%)	85/ 88,8	22,5/ 32,2	7,5/ 5,6	0/2,13	12,58/15,88
Grau III (%)	2,5/4,2	2,5/ 1,4	0/0,7	0/0	0/1,27
Grau IV (%)	2,5/0	0/0	2,5/0,7	0/0	0/0,95

Percentatge de toxicitat aguda, subaguda i crònica en el darrer control segons tipus de radioteràpia. Taula 73.

En la taula s'exposa els percentatges observats de toxicitat en funció del tipus de radioteràpia amb dades absolutes per les toxicitats aguda subaguda i en darrer control, i actuarials als 2 i 5 anys. La toxicitat aguda grau II és la més freqüent per ambdós tipus de radioteràpia, mentre que per les toxicitats subaguda (6 mesos) i l'observada en el darrer control i les actuarials als 2 i 5 anys passa a ser la toxicitat grau I. Un pacient va presentar grau IV en el grup de radioteràpia postoperatoria durant el cinquè any de seguiment.

	Toxicitat Urològica Crònica									
	Total (183)		Postop.(40)		Radical (143)		Actuarial 2 a.		Actuarial 5 a.	
Grau	n	%	n	%	n	%	Postop.	Radical	Postop.	Radical
I	59	32,2	14	35	45	31,5	32,37	27,05	36,85	47,21
II	22	12	5	12,5	17	11,9	10,48	11,01	15,19	13,48
III	6	3,3	2	5	4	2,8	5,88	1,43	5,88	5,59
IV	3	1,6	2	5	1	0,7	5,56	0,83	5,56	0,83
	90	49,1	23	57,5	67	46,9				

Nombre de pacients i percentatge de toxicitat crònica més greu durant el seguiment dels pacients segons tipus de radioteràpia.
Taula 74.

Noranta pacients del total presenten toxicitat crònica o tardana urològica durant el seguiment, però en 59 d'ells, o sia un 32,2% del total fou grau I. En separar segons tipus de RDT, un 57,5% i un 46,9 % dels pacients tractats de forma postoperatòria i radical van presentar toxicitat mantenint uns percentatges semblants per a cada grau de toxicitat. La toxicitat avaluada de forma actuarial als 5 anys mostra un augment de toxicitat grau I en el grup radical, si bé pels graus II i III es manté equivalent en ambdós grups. La toxicitat grau IV en el grup postoperatòri és superior al grup radical als 5 anys (Taula 74). Cal remarcar que les diferències entre ambdós grups no foren estadísticament significatives en estudiar la toxicitat grau II o superior ($p=0,4$; veure Taula 52) .

5.17.3. 2 Toxicitat digestiva.

Toxicitat Digestiva (%)	Temps		
	Aguda	6 mesos	Darrer control
0	0	43(23,5)	143(78,1)
I	11(6,6)	90(49,2)	29(15,8)
II	161(88)	47(25,7)	10(5,5)
III	11(6,6)	3(1,6)	1(0,5)
IV	0	0	0
N	183	183	183

Nombre de pacients i percentatge de toxicitat aguda màxima digestiva, subaguda (6 mesos) i crònica en el darrer control. Taula 75.

Cap pacient va presentar toxicitat digestiva aguda grau IV, i com per la toxicitat urològica, el grau II va ser el més freqüent. Als 6 mesos el grau I passà a ser el més important amb un 49,2% i en el darrer control un 78,1% dels pacients no presentaven toxicitat digestiva.

Grau Toxicitat Digestiva	Temps (anys)/n(%)						
	1	2	3	4	5	6	7
0	98(54,1)	114(65,9)	102(71,3)	70(76,1)	39(86,7)	18(94,7)	4(100)
I	59(32,6)	44(25,4)	30(21)	17(18,5)	5(11,1)	1(5,3)	0
II	22(12,2)	14(8,1)	9(6,3)	4(4,3)	1(2,2)	0	0
III	1(0,6)	1(0,6)	2(1,4)	1(1,1)	0	0	0
IV	1(0,6)	0	0	0	0	0	0
n	181	173	143	93	45	19	4

Nombre de pacients i percentatge de toxicitat crònica digestiva presentada segons grau i any de seguiment. Taula 76.

Només un pacient que pertany al grup de radioteràpia radical, va presentar toxicitat digestiva grau IV durant el primer any de seguiment. A partir del tercer any més del 70% dels pacients no presentaren toxicitat digestiva (Taula 76).

Toxicitat Digestiva	Aguda Postop./Radical	6 mesos Postop./Radical	Darrer control Postop./Radical	Actuarial 2 a. Darrer control Postop./Radical	Actuarial 5 a. Darrer control Postop./Radical
Grau I (%)	15/3,5	52,5/48,3	12,5/16,8	2,56/0	18,98/37,18
Grau II (%)	77/ 90,9	12,5/29,4	2,5/6,3	0/2,21	0/12,27
Grau III (%)	7,5/5,6	2,5/1,4	0/0,7	0/0	0/1,23
Grau IV (%)	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0

Percentatge de toxicitat aguda, subaguda i crònica en el darrer control segons tipus de radioteràpia. Taula 77.

Com per la toxicitat produïda a nivell urològic, la toxicitat aguda grau II és la més freqüent durant el tractament, i el grau I passa a ser més freqüent posteriorment. La toxicitat digestiva és discretament superior en el grup de RDT radical, tot i que aquesta diferència no fou estadísticament significativa.

	Toxicitat Digestiva Crònica									
	Total (183)		Postop.(40)		Radical (143)		Actuarial 2 a.		Actuarial 5 a.	
Grau	n	%	n	%	n	%	Postop.	Radical	Postop.	Radical
I	46	25,1	10	25	36	25,2	23,64	24,32	23,64	29,03
II	27	14,75	4	10	23	16,1	10,53	11,26	10,53	19,6
III	2	1,1	1	2,5	1	0,7	2,63	0	2,63	1,52
IV	1	0,55	0	0	1	0,7	0	0,71	0	0,71
	76	41,5	15	37,5	61	42,5				

Nombre de pacients i percentatge de toxicitat crònica més greu durant el seguiment dels pacients segons tipus de radioteràpia. Taula 78.

Setanta-sis pacients varen presentar toxicitat digestiva, representant un 41,5 % del total de 183. El nombre de pacients fou superior en el grup radical 61 en front de 15 en el grup postoperatori, tot i que el percentatge del grau de toxicitat es distribuï de forma similar en ambdós grups (Taula 78). La toxicitat actuarial grau II fou superior en el grup radical als 5 anys (Taula 78), encara que no s'observà diferència estadísticament significativa per la toxicitat digestiva grau II o superior per ambdós tipus de RDT (Taula 62).

5.17.3.3 Toxicitat digestiva i/o urològica combinada II-IV.

Considerant la primera presentació i la toxicitat de més grau: cinquanta un pacients varen presentar toxicitat igual o superior a grau II, però en quaranta pacients fou grau II, en 7 pacients grau III i finalment en 4 pacients assolí el grau IV.

N=183	Actuarial 2 a.	Actuarial 5 a.	Actuarial 7 a
Supervivència lliure de toxicitat combinada Grau II-IV (%)	76,85	66,46	66,46
IC 95 %	70,49-83,21	58,02-83,21	58,02-83,21
Toxicitat combinada digestiva o urològica Grau II-IV (%)	23,15	33,54	33,54

Supervivència lliure de toxicitat digestiva i/o urològica combinada graus II-IV en la totalitat dels pacients. Taula 79.

Un 76,85 % de tots els pacients estarien lliures de toxicitat superior a grau I als dos anys, mentre que a partir dels cinc anys només un 66,46% ho estaria (Taula 79).

5.17.3. 3.1 Anàlisi univariant.

En l'anàlisi univariant destaca com factor pronòstic un volum de reducció superior o igual a la mediana (810 cm³), i la presència de toxicitat aguda. Els pacients tractats amb un volum petit en la reducció presenten una probabilitat d'estar lliures de toxicitat combinada de 86% i 78% als 2 i 5 anys, mentre el volum més gran en suposa una reducció fins 69 i 57 respectivament (Gràfica 65). A més cal destacar que en l'estudi de l'edat (en quartils) s'observa com el grup de més edat manté un probabilitat de mantenir-se lliure de toxicitat superior a la resta de grups (Gràfica 62), aquest efecte desapareix en considerat l'edat segons la mediana (Gràfica 63 i Taula 80).

TOXICITAT Actuarial N=183			Digestiva i/o urològica Graus II-IV		
Factors pronòstic		n	2 anys (%)	5 anys (%)	p
Edat	<70a	95	75,16 (23/66)	65,11 (28/17)	0,7962
	≥70a	88	78,73 (18/63)	68,74 (23/12)	28 23
Edat	51-65	49	69,17 (15/33)	63,38 (17/9)	0,0682
	66-70	46	81,96 (8/33)	66,53 (11/8)	17
	71-74	43	66,84 (14/27)	57,59 (16/4)	11
	75-83	45	90,51 (4/36)	79,61 (7/8)	16 7
Dosi (Gy)	54-69,9	53	78,70 (7/44)	74,77 (12/17)	0,1954
	70	73	77,07 (16/48)	70,51 (19/11)	12
	70,1-73	57	75,13 (14/41)	43,43 (20/1)	19 20
Dosi fracció (cGy)	180	109	79,79 (16/82)	66,19 (27/9)	0,8120
	200	74	72,74 (15/57)	65,63 (24/20)	27 24
Tipus RDT	Postop.	40	70,80 (11/26)	66,37 (12/13)	0,8371
	Radical	143	78,54 (30/103)	66,75 (39/16)	12 39
Volum Pelvis (cm³)	< 1827	91	79,58 (14/71)	70,60 (22/20)	0,2675
	≥1827	91	73,96 (23/62)	63,52 (29/9)	22 29
Volum Reducció (cm³)	<810	86	85,74 (10/70)	78,34 (16/20)	0,0034
	≥810	96	68,69 (29/61)	56,61 (36/9)	15 36
Energia (MV)	6	77	79,74 (10/61)	74,83 (17/6)	0,2000
	18	106	74,73 (21/78)	62,19 (34/23)	17 34
Hormonoteràpia Neoadjuvant	No	48	75,79 (11/33)	69 (13/17)	0,77468
	Si	135	77,22 (23/103)	65,84 (38/12)	13 38
Interval diagnòstic-RDT (mesos)	≤5,26	80	82,21 (11/64)	71,45 (18/14)	0,1880
	>5,26	103	72,58 (20/75)	62,26 (33/15)	18 33
Patologies associades	No	63	77,16 (11/48)	72,15 (16/12)	0,6503
	Si	120	83,07 (20/91)	63,53 (35/17)	16 35
Durada HT (dies)	≤120	68	78,95 (12/52)	69,27 (17/9)	0,5242
	>120	67	75,39 (11/51)	64,19 (21/3)	17 21
Toxicitat urològica aguda	0-I	14	92,31(1/9)	92,31 (1/2)	0,0178
	II	161	83,67 (26/126)	66,34 (45/26)	1
	III-IV	8	37,50 (5/3)	37,50 (5/1)	45 5
Toxicitat digestiva aguda	0-I	11	80 (2/8)	80 (2/2)	0,0007
	II	161	86,19 (22/127)	68,27 (41/27)	2
	III-IV	11	27,27 (8/3)	27,27 (8/1)	41 8
			(esdeveniments/ pacients en risc)		

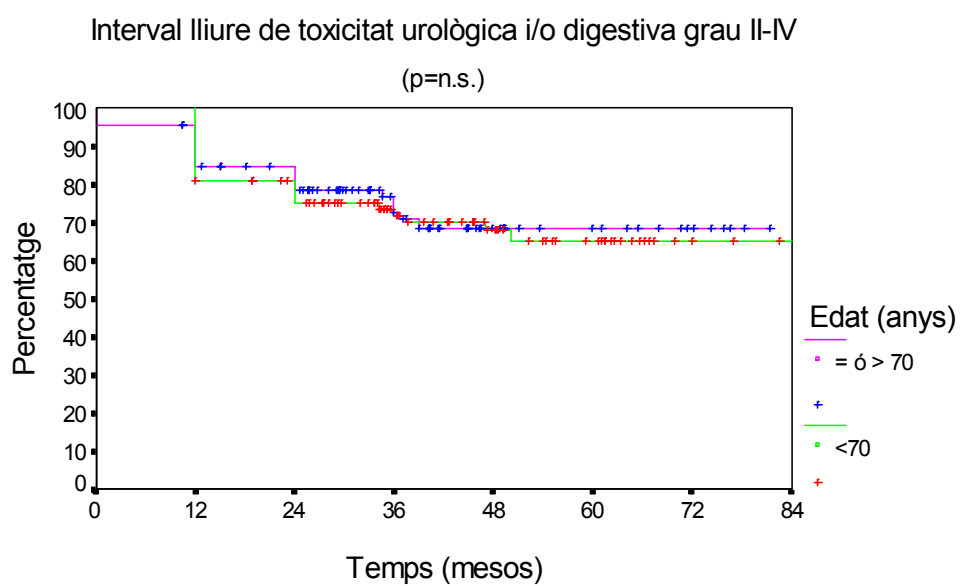
Anàlisi univariant per la toxicitat crònica combinada. Taula 80.

5.17.3. 3.2 Anàlisi multivariant.

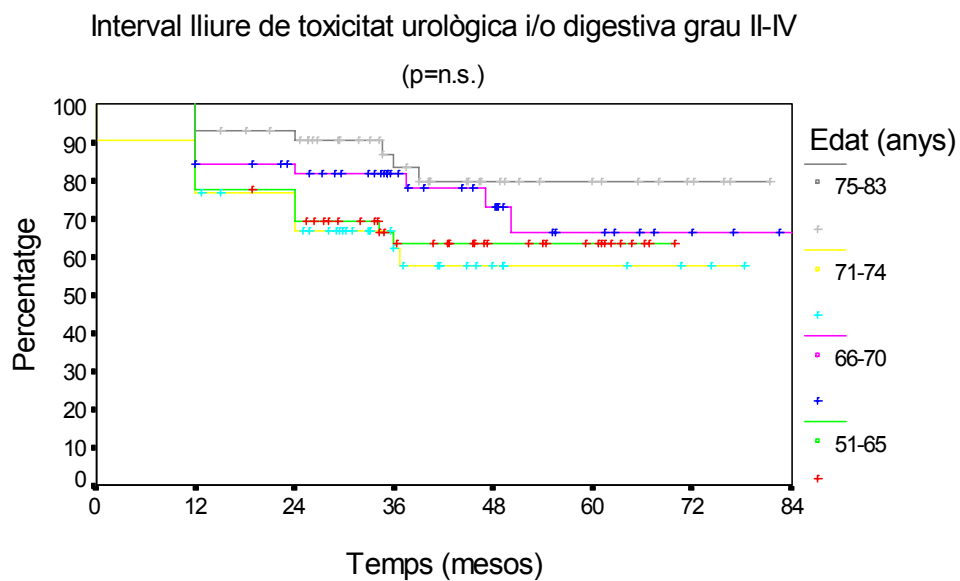
L'única variable que manté la significació estadística en l'estudi multivariant és el volum de la reducció (Taula 81).

Factors pronòstic supervivència lliure de toxicitat grau II-IV	β	EE	e^{β}	Interval de confiança del 95%	χ^2	p
N=183						
Volum Reducció (cm ³) (<810 vs ≥810)	-0,4395	0,1640	0, 6444	0,4672- 0,8886	7,1814	0, 0074

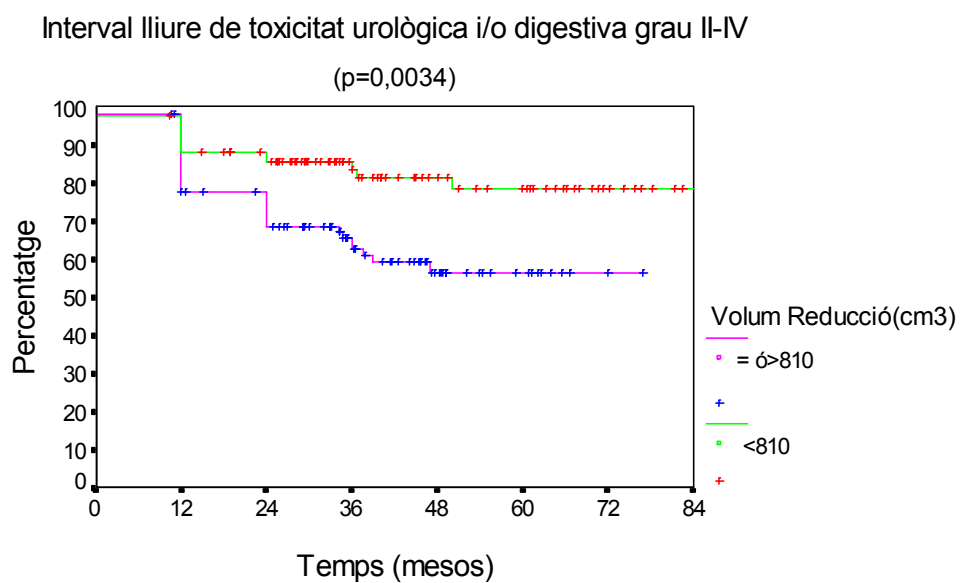
Anàlisi multivariant per la toxicitat crònica combinada. Taula 81.



Gràfica 63.



Gràfica 64.



Gràfica 65.

5.17.3. 4 Toxicitat digestiva i/o urològica combinades grau II-IV, en darrer control.

Vint i dos pacients del total varen presentar toxicitat digestiva i/o urològica igual o superior a grau II considerant el darrer control. Vuit pacients presentaren només toxicitat digestiva, 11 exclusivament urològica i 3 ambdues. La probabilitat d'estar lliure de toxicitat digestiva i/o urològica grau II-IV als 5 anys és del 78% (Taula 82)

N=183	Actuarial 2 a.	Actuarial 5 a.	Actuarial 7 a
Supervivència lliure de toxicitat combinada Grau II-IV (%)	97,17	77,98	70,14
IC 95 %	94,67-99,67	68,83-87,60	55,80-84,38
Toxicitat combinada digestiva o urològica Grau II-IV (%)	2,73	22,02	29,86

Supervivència lliure de toxicitat digestiva i/o urològica combinada graus II-IV en la totalitat dels pacients considerant el darrer control. Taula 82.

5.17.3. 4.1 Anàlisi univariant.

Els factors que mostren influència en la toxicitat combinada són la dosi (Gràfica 68), la toxicitat aguda urològica mentre que l'energia, volums de reducció superiors a 810 cm³ i la toxicitat aguda digestiva mostren una tendència. L'edat distribuïda en quartils

mostra diferències significatives per una disminució de la probabilitat d'estar lliure de toxicitat que arriba al 54% als 5 anys (Gràfica 67). Aquesta diferència desapareix en distribuir l'edat segons la mediana (Gràfica 66), (Taula 83).

TOXICITAT Actuarial N=183			Digestiva i/o urològica Graus II-IV		
Factors pronòstic		n	2 anys (%)	5 anys (%)	p
Edat	<70a	95	98,91 (1/89)	82,03 (9/22)	0,3710
	≥70a	88	95,23 (4/77)	71,98 (11/12)	11
	51-65	49	97,92 (1/47)	81,54 (5/12)	0,0379
	66-70	46	100 (0/42)	82,88 (4/10)	6
	71-74	43	92,85 (3/38)	53,78 (9/4)	5
	75-83	45	97,50 (1/39)	90,54 (2/8)	9
					2
Dosi (Gy)	54-69,9	53	98,08 (1/51)	91,82 (3/21)	0,0133
	70	73	96,99 (2/62)	74,67 (9/12)	5
	70,1-73	57	96,43 (2/53)	54,02 (8/1)	9
Tipus RDT	Postop.	40	100 (0/37)	87,42 (3/17)	0,3213
	Radical	143	96,38 (5/128)	74,11 (17/17)	5
Dosi fracció (cGy)	180	109	97,13 (3/96)	73,48 (9/9)	0,610
	200	74	97,24 (2/70)	79,81 (11/25)	9
Volum Pelvis (cm³)	< 1827	91	96,61 (3/82)	83,80 (8/24)	0,3705
	≥1827	91	97,69 (2/84)	71,91 (12/10)	10
Volum Reducció (cm³)	<810	86	96,40 (3/77)	85,09 (7/22)	0,0676
	≥810	96	97,83 (2/89)	71,89 (13/12)	7
Energia (MV)	6	77	96 (3/69)	64,30 (10/8)	0,0805
	18	106	98,01 (2/97)	83,71 (10/26)	11
Hormonoteràpia Neoadjuvant	No	48	100 (0/45)	86,05 (4/21)	0,2118
	Si	135	96,17 (5/121)	74,46 (16/13)	6
Interval diagnòstic-RDT (mesos)	≤5,26	80	98,68 (1/74)	83,30 (6/15)	0,3413
	>5,26	103	95,99 (4/92)	74,24 (14/19)	7
Patologies associades	No	63	96,75 (2/58)	88,78 (4/15)	0,4005
	Si	120	97,42 (3/108)	72,72 (16/19)	6
Durada HT (dies)	≤120	68	98,44 (8/63)	71,96 (8/9)	0,6904
	>120	67	93,88 (4/58)	82,67 (8/4)	8
Toxicitat urològica aguda	0-I	14	100 (0/10)	75 (1/2)	0,0209
	II	161	97,45(4/149)	80,98 (16/30)	1
	III-IV	8	87,50 (1/7)	43,75(3/2)	17
Toxicitat digestiva aguda	0-I	11	100 (0/10)	66,67(1/2)	0,0692
	II	161	98,07(3/147)	80,85 (15/29)	1
	III-IV	11	81,82(2/9)	53,69 (4/3)	16
			(esdeveniments/ pacients en risc)		5

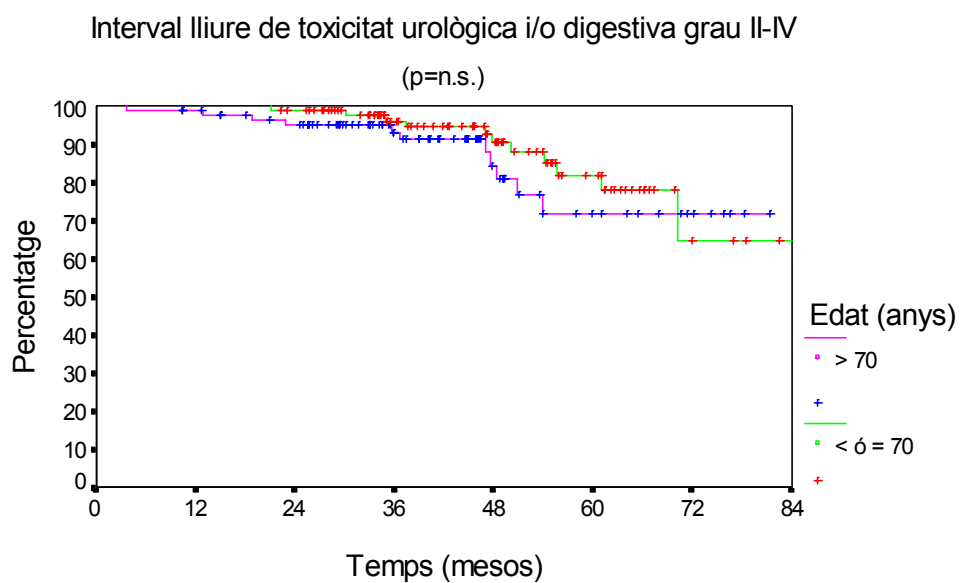
Anàlisi univariant per la toxicitat crònica combinada en el darrer control. Taula 83.

5.17.3. 4.2 Anàlisi multivariant.

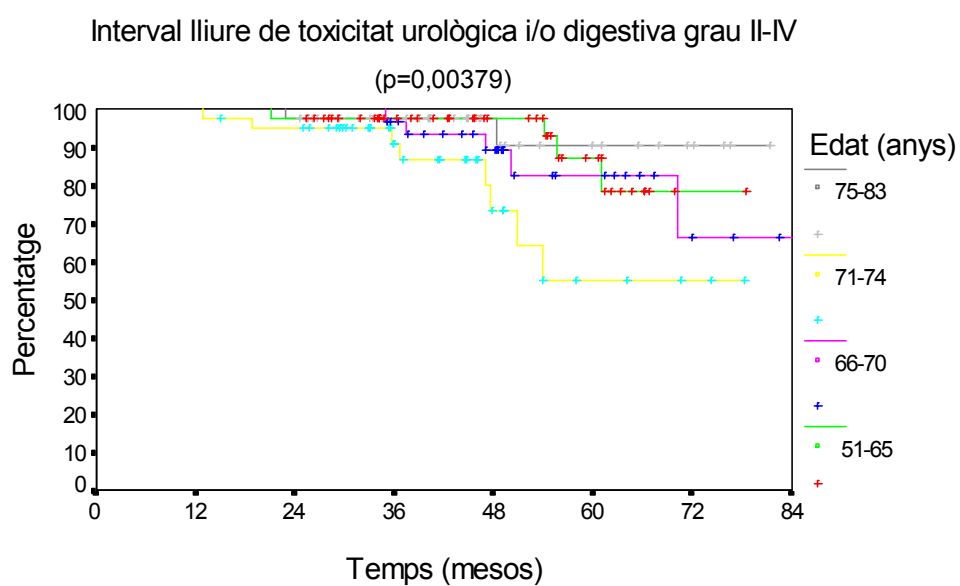
En l'estudi multivariant, només la dosi i l'edat mostren efecte sobre la toxicitat. Les dosis més altes reduirien la supervivència lliure de toxicitat per un factor entre 0,18 i 0,86, mentre que l'edat més avançada (75-83 en front de 71-74 anys) suposaria una millora de la supervivència lliure de toxicitat per un factor entre 1,34 i 5,27 (Taula 84).

Factors pronòstic supervivència lliure de toxicitat grau II o superior	β	EE	e^{β}	Interval de confiança del 95%	χ^2	p
N=183						
Dosi (54-69,9 vs 70,1-73)	-0,9155	0,3899	0,4374	0,1864-0,8595	5,5146	0,0189
Edat (71-74 vs 75-83)	0,9788	0,3489	2,6613	1,3430-5,2730	7,8695	0,005

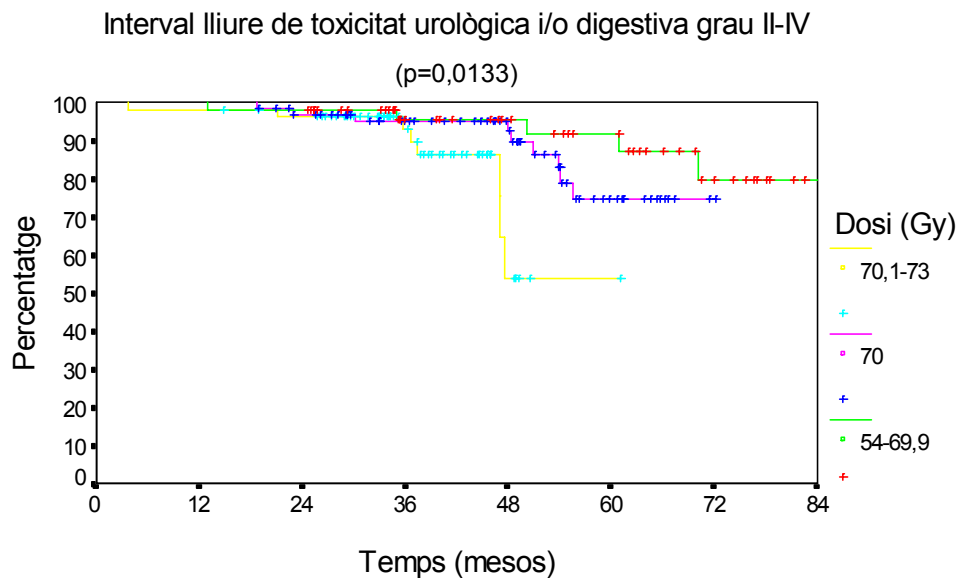
Anàlisi multivariant per la toxicitat crònica combinada en el darrer control. Taula 84



Gràfica 66.



Gràfica 67.

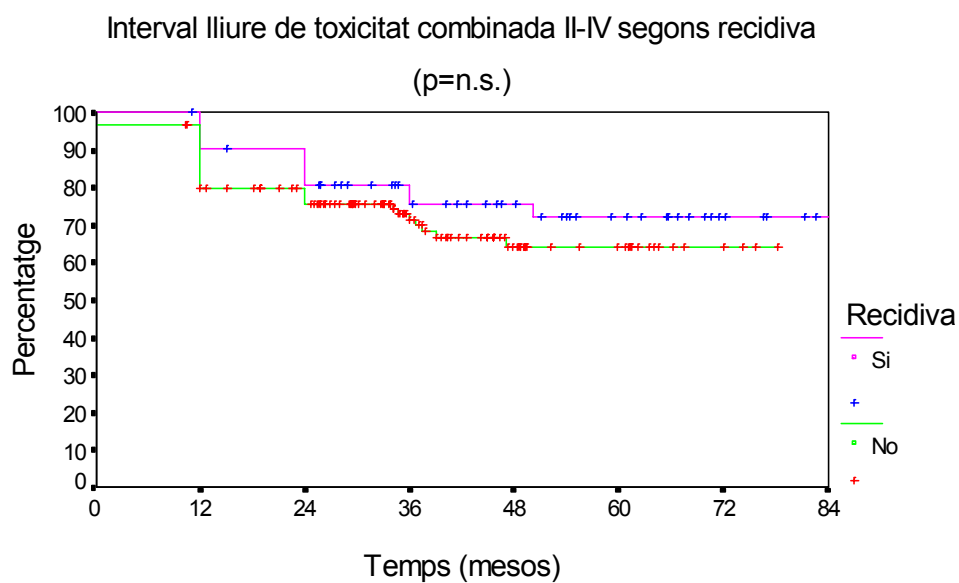


Gràfica 68.

5.17.4 Relació toxicitat tardana i control de la malaltia.

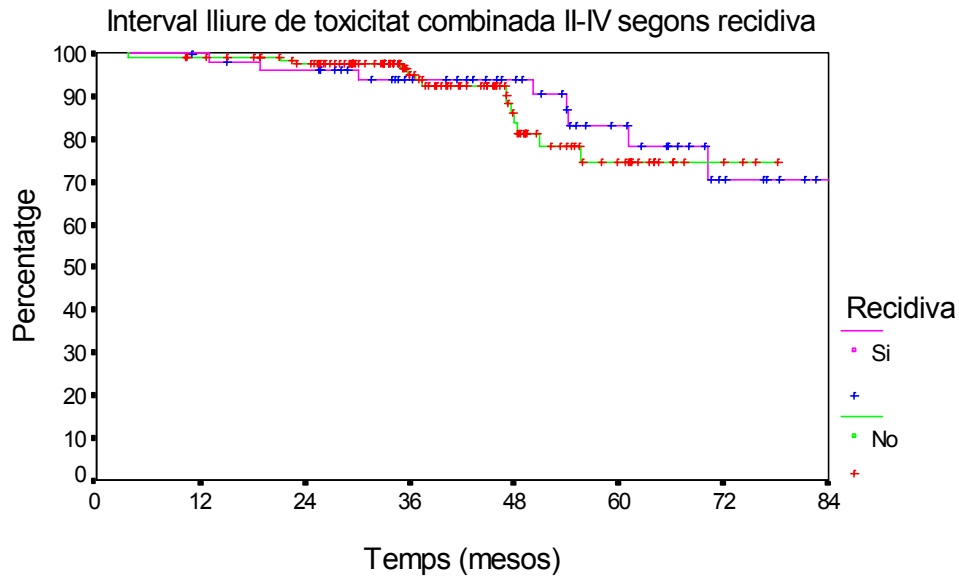
5.17.4.1 Grup general avaluant la toxicitat en la primera presentació i en el darrer control.

Dels pacients que van presentar una recidiva després de la radioteràpia, el 72,1 % es mantenen lliures de toxicitat grau II-IV als 5 anys, mentre que els pacients sense recidiva aquest percentatge assolix el 64,8%. Trenta-vuit pacients presentaren toxicitat en el grup sense recidiva (130) en front de 13 en el que la malaltia recidivà (53). La diferència no fou significativa (p=0,266). (Gràfica 69).



Gràfica 69.

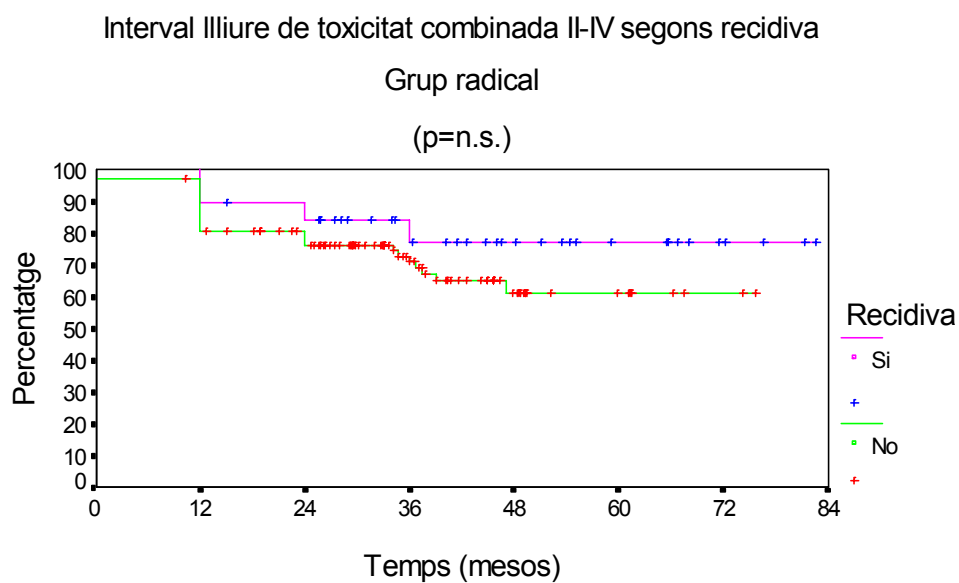
En els pacients que van recidivar després de la radioteràpia, el 83,2 % es mantenen lliures de toxicitat grau II-IV als 5 anys quan s'avalua en el darrer control, mentre que els pacients no recidivats aquest percentatge baixa a 74,5%. Catorze pacients presentaren toxicitat en el grup sense recidiva (130) en front de 8 en el grup que recidivà (53). La diferència no fou significativa ($p=0,656$) (Gràfica 70).



Gràfica 70.

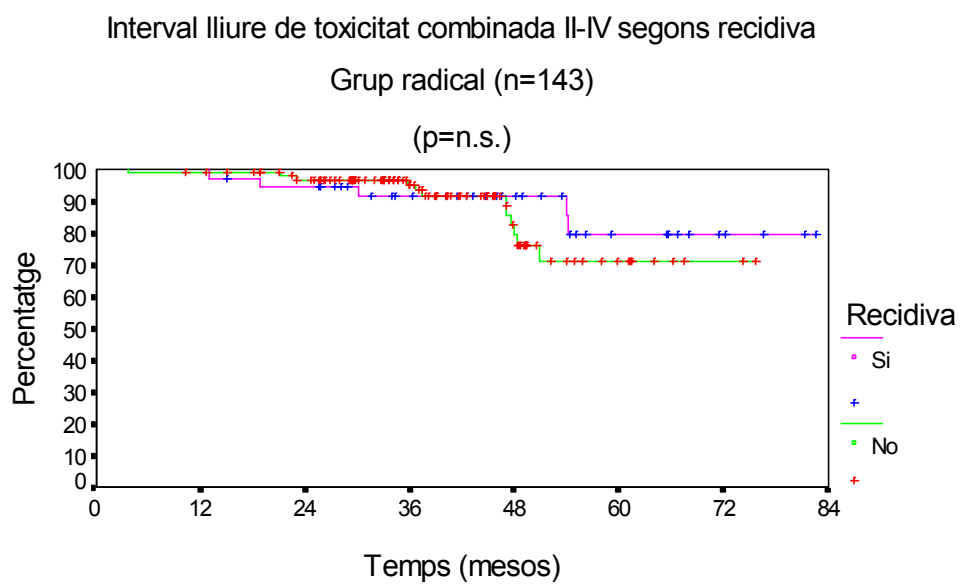
5.17.4.2 Grup radical avaluant la toxicitat en la primera presentació i en el darrer control.

En els pacients que recidiven després de la radioteràpia, el 77,4 % es mantenen lliures de toxicitat grau II-IV als 5 anys, mentre que els pacients no recidivats, aquest percentatge baixa a 61,5%. Trenta-un pacients presentaren toxicitat en el grup sense recidiva (104) en front de 8 en el que recidivà (39). La diferència no fou significativa ($p=0,144$). (Gràfica 71).



Gràfica 71.

En els pacients que recidiven després de la radioteràpia en el grup radical, el 79,5 % es mantenen lliures de toxicitat grau II-IV als 5 anys quan s'avalua en el darrer control, mentre que els pacients no recidivats, aquest percentatge baixa a 71,2%. Dotze pacients presenten toxicitat en el grup sense recidiva (104) en front de 5 en el que ho fa (39). La diferència no és significativa ($p=0,518$) (Gràfica 72).



Gràfica 72.

5.17.5 Quantificació i avaluació de l'índex terapèutic segons l'edat.

5.17.5.1 Edat com factor pronòstic per la recidiva.

L'estudi de l'edat no ha presentat cap efecte com factor pronòstic per la recidiva de la malaltia. En la taula següent es mostra un estudi univariant tenint en consideració l'edat segons la seva mediana i segons quartils. En cap cas les diferències observades són estadísticament significatives, encara que als 5 anys la probabilitat d'estar lliure de recidiva BQ en el darrer control és inferior en el grup de pacients entre 71 i 74 anys.

Recidiva BQ	Mètode de Kaplan-Meier				
	anys	n	2 anys (%)	5 anys (%)	p
Edat	<70a	95	86,93 (12/75)	65,79 (26/11)	0,6743
	≥70a	88	86,49 (11/66)	64,84 (19/5)	26
					19
	51-65	49	91,79 (4/42)	66,23 (14/7)	0,3862
	66-70	46	81,64 (8/33)	61,56 (12/4)	14
	71-74	43	90,09 (4/34)	69,82 (6/3)	12
	75-83	45	83,13 (7/32)	61,71 (13/2)	6
					13
Progressió					
Edat	<70a	95	84,12 (15/75)	62,18 (30/11)	0,7551
	≥70a	88	83,39 (14/66)	61,43 (23/5)	30
					23
	51-65	49	100 (0/47)	63,61 (10/12)	0,8329
	66-70	46	97,83 (1/42)	67,16 (9/10)	15
	71-74	43	95,06 (2/38)	67,35 (7/4)	15
	75-83	45	97,67 (1/39)	60,52 (9/8)	8
					15
Recidiva BQ en darrer control					
Edat	<70a	95	97,87 (2/89)	78,41 (12/22)	0,3710
	≥70a	88	95,26 (4/77)	69,29 (14/12)	14
					18
	51-65	49	97,92 (1/47)	70,20 (9/12)	0,0838
	66-70	46	97,83 (1/42)	89,88 (3/10)	11
	71-74	43	95,06 (2/38)	65,12 (8/4)	3
	75-83	45	95,45 (2/39)	73,14 (6/8)	9
					9
			(esdeveniments/ pacients en risc)		

Taula 85.

5.17.5.2 Índex terapèutic segons toxicitat crònica combinada urològica i/o digestiva grau II-IV.

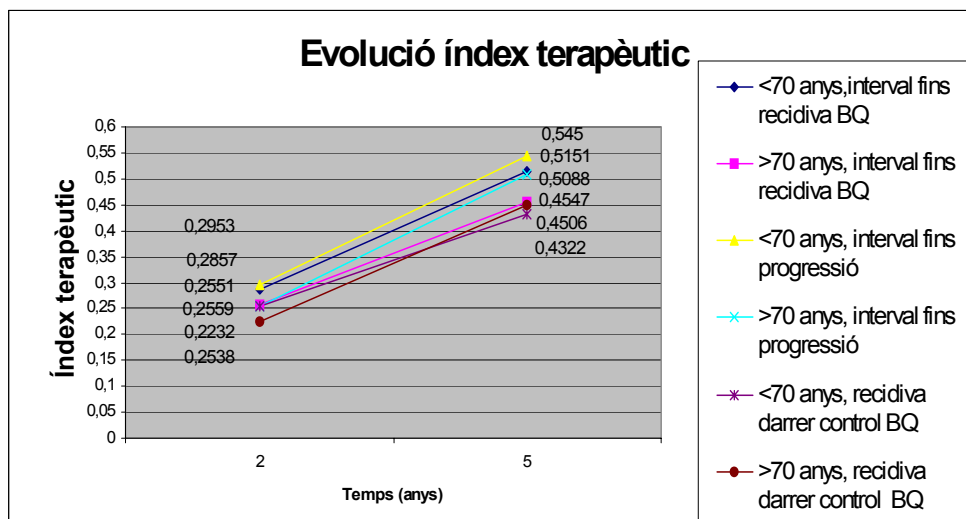
L'índex terapèutic serà el quocient entre la probabilitat complementària de la supervivència lliure de toxicitat i les probabilitats de control de la malaltia (Interval lliure de recidiva BQ, supervivència lliure progressió i probabilitat de control BQ en el darrer seguiment).

En les taules següents, es mostra els diferents valors l'índex terapèutic T/r (quocient entre toxicitat i control BQ), T/p (quocient entre toxicitat i progressió), T/dc (quocient entre toxicitat i control BQ en darrer seguiment) obtinguts als 2 i 5 anys.

	T/r	T/r	T/p	T/p	T/dc	T/dc
N=183						
Anys	2	5	2	5	2	5
Edat≤70 n=95	0,2857	0,5151	0,2953	0,5450	0,2538	0,4322
Edat>70 n=88	0,2559	0,4547	0,2551	0,5088	0,2232	0,4506

Valor dels quocients de l'índex terapèutic segons edat (mediana). Taula 86.

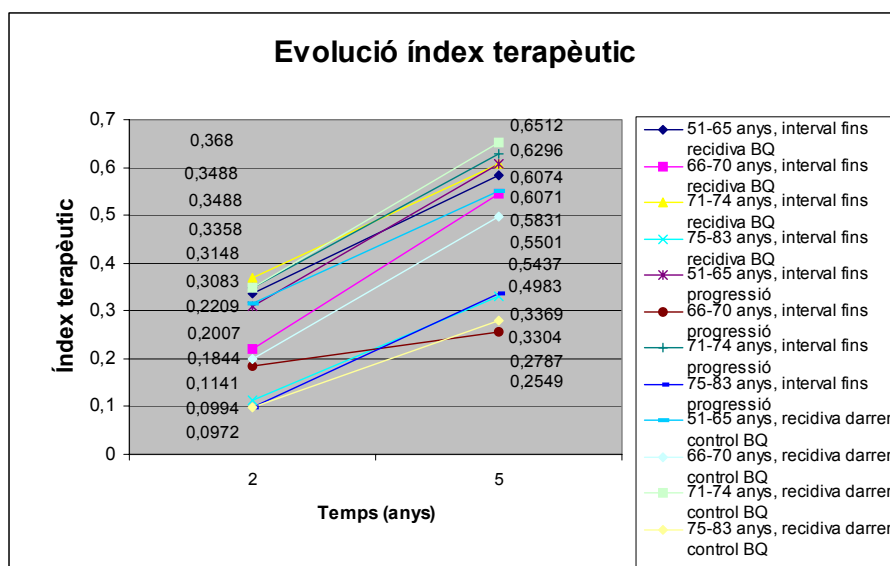
La reducció del control de la malaltia amb el transcurs del temps i l'aparició de toxicitat produeixen un increment del valor del quocient al passar dels 2 a 5 anys, per totes les edats, succeint tant en distribuir l'edat segons la mediana (Taula 86 i Gràfica 73) o segons quartils (Taula 87 i Gràfica 74).



Gràfica 73.

N=183	T/r	T/r	T/p	T/p	T/dc	T/dc
Anys	2	5	2	5	2	5
Edat: 51-65 n=49	0,3358	0,5831	0,3083	0,6071	0,3148	0,5501
Edat: 66-70 n=46	0,2209	0,5437	0,1844	0,2549	0,2007	0,4983
Edat: 71-74 n=43	0,3680	0,6074	0,3488	0,6296	0,3488	0,6512
Edat: 75-83 n=45	0,1141	0,3304	0,0972	0,3369	0,0994	0,2787

Valor dels quocients de l'índex terapèutic segons edat (quartils). Taula 87.



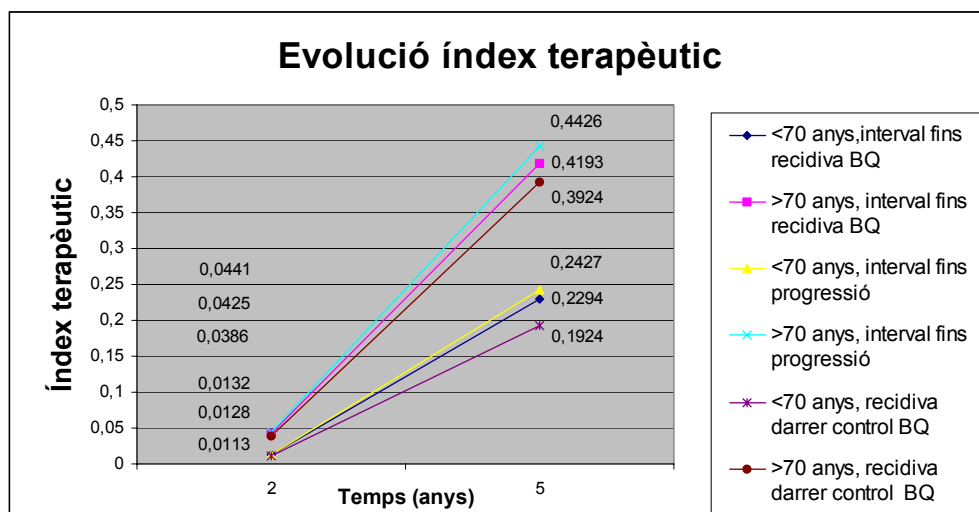
Gràfica 74.

5.17.5.3 Índex terapèutic segons toxicitat crònica combinada urològica i/o digestiva grau II-IV avaluada en el darrer control.

Si en el quocient s'utilitza la probabilitat de toxicitat avaluada en el darrer control, els valors de l'índex són inferiors, però s'observa als 5 anys un increment en el grup de més de 70 anys (Taula 88 i Gràfica 75). Aquest fet es produeix per una disminució de l'interval lliure de toxicitat en el grup de més edat però no estadísticament significatiu ($p=0,371$, Taula 83).

N=183	T/r	T/r	T/p	T/p	T/dc	T/dc
Anys	2	5	2	5	2	5
Edat≤70 n=95	0,0128	0,2294	0,0132	0,2427	0,0113	0,1924
Edat>70 n=88	0,0425	0,4193	0,0441	0,4426	0,0386	0,3924

Valor dels quocients de l'índex terapèutic segons edat (mediana) en el darrer control.
Taula 88.

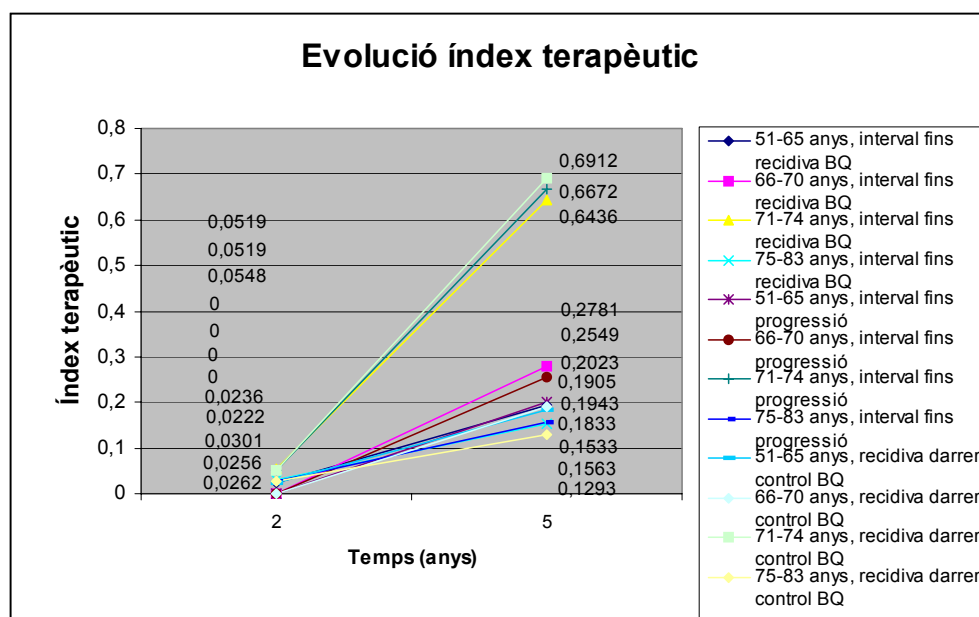


Gràfica 75.

En separar l'edat segons quartils, s'observa que la probabilitat d'estar lliure de toxicitat és inferior en el grup d'entre 71 i 74 anys respecte als altres i la diferència és significativa en l'estudi multivariant en front dels pacients de 75-83 anys (Taula 84). Així l'efecte sobre l'índex és un increment del seu valor superior a la resta de grups d'edat (Taula 89), fet que es visualitza en la Gràfica 76.

N=183	T/r	T/r	T/p	T/p	T/dc	T/dc
anys	2	5	2	5	2	5
Edat: 51-65 n=49	0,0236	0,1943	0	0,2023	0,0222	0,1833
Edat: 66-70 n=46	0	0,2781	0	0,2549	0	0,1905
Edat: 71-74 n=43	0,0548	0,6436	0,0519	0,6672	0,0519	0,6912
Edat: 75-83 n=45	0,0301	0,1533	0,0256	0,1563	0,0262	0,1293

Valor dels quocients de l'índex terapèutic segons edat (quartils) en el darrer control.
Taula 89.



Gràfica 76.

En resum, observem que el paràmetre índex terapèutic presenta una variabilitat amb el temps, ja que depèn del control de la malaltia i la toxicitat que són diferents als 2 i 5 anys. Les probabilitats en què basem el càlcul de l'índex terapèutic no són diferents per l'edat (70 anys), ni tampoc si es distribueix en 4 grups. Però en aquest darrer cas s'observa una davallada del grup de 71-74 anys en respecte als altres grups, tant als 2 com als 5 anys, en la probabilitat de control bioquímic en el darrer seguiment (Taula 85) i en la toxicitat combinada grau II-IV ($p=0,0379$) (Taula 83). Aquest fet produeix que la relació de l'índex terapèutic sigui la més propera a 1, amb valors superior a 0,6 per la franja d'edat de 71-74 anys. Tot i que l'efecte no es manté amb els pacients d'edat immediatament superior 75-83 que presenten un millor control de la malaltia i una toxicitat inferior.

5.18. Tractament per la toxicitat.

5.18.1 Tractament mèdic.

Set pacients van realitzar tractament mèdic amb superoxidismutassa intramuscular 8 mg, tres cops per setmana durant 3 mesos.

Dos pacients no presentaren toxicitat urològica, tres presentaren toxicitat grau I, en un pacient fou grau II i un grau IV. Un pacient va presentar toxicitat digestiva I, quatre grau II, i dos grau III. L'efecte del tractament no va mostrar cap canvi estadísticament significatiu en la toxicitat ($p>0,05$) en aquests pacients.

La mitjana del temps en la presentació de toxicitat fou de 19,7 mesos (anant de 12 a 30 mesos), amb una mediana de 16,5 mesos. Entre la presentació de la toxicitat i l'avaluació de la mateixa en el darrer control va transcórrer un temps mig de 20 mesos.

5.18.2 Oxigenoteràpia hiperbàrica.

Deu pacients foren remesos per tractament amb oxigenoteràpia hiperbàrica, cinc d'ells presentaven toxicitat urològica o digestiva grau II i la resta grau III o superior (un pacient grau IV). En el darrer control només un pacient va presentar toxicitat grau III, avaluant-se la resta de toxicitat com a màxim de grau I. Les diferències de toxicitat urològica i digestiva mitjançant proves no paramètriques mostra una disminució en el grau de toxicitat ($p<0,05$).

La mitjana del temps de presentació de la toxicitat fou de 18,6 mesos (anant de 0 a 36,6 mesos), amb una mediana de 18 mesos. La mitjana del temps entre la presentació de la toxicitat i l'avaluació de la mateixa en el darrer control fou de 2 anys.

5.18.3 Maniobres quirúrgiques.

Dos pacients varen precisar uretrotomia per estenosi i un pacient fou sotmès a colostomia més reanastomosi.

5.19 Segones neoplàsies.

Dels 183 pacients inclosos en l'estudi, 21 (11,5%) varen presentar 22 segones neoplàsies abans o després del tractament del càncer prostàtic. Dos tumors es varen presentar de forma sincrònica (recte i colon), 11 foren previs i 9 posteriors a la radioteràpia. Aquests 9 tumors (9/22 o sia un 41% d'ells) es presentaren dels 2 a 6 anys de seguiment de la radioteràpia. Dels 21 pacients només 1 estava en recidiva bioquímica en el darrer control. Sis pacients estaven morts en el darrer control i tres d'ells a causa de la segona neoplàsia.

Tipus de tumor		n	Temps respecte a RDT			Mort per 2aneó
			previ	sincrònic	posterior	
Hematològics	Mieloma	2	1		1	1
	Limfoma	1	1			
	Leucèmia	1			1	
Sistema nerviós	Astrocitoma medul·lar	1			1	
	Limfoma	1			1	
	Glioblastoma	1			1	1
Cap i coll	Laringe	1	1			
	Base de llengua	1	1			
Urològics	Renal	2	2			
	Bufeta	1			1	
Digestiu	Recte	2		1	1	
	Colon	4	3	1		1
Pell	Escatós	1	1			
	Melanoma	1	1			
Tòrax	Mama	1			1	
	Pulmó	1			1	
Total (n)		22	11	2	9	3
Mitjana d'edat (anys)			69,4		69,5	

Segones neoplàsies. Taula 90.

L'edat dels pacients amb tumor previ i posterior a al radioteràpia no diferien de forma significativa ($p=0,986$). La comparació de proporcions entre pacients que presenten una

Resultats

neoplàsia prèvia i posterior a la RDT tampoc és estadísticament significativa ($p=0,6547$). (Taula 90).

La presència de segones neoplàsies en aquests pacients es va distribuir de la mateixa manera en funció de l'edat. Així quan la distribució es fa segons la mediana d'edat de tot el grup (70 anys), s'observen 12 (≤ 70) i 10 (> 70) casos respectivament (Taula 91). Per la distribució en 4 grups d'edat es seguien mantenint les proporcions (Taula 92).

Segona neoplàsia	Edat ≤ 70	Edat > 70	
Si	12	10	22
No	83	78	161
n	95	88	183

$\chi^2=0,224$, $p=0,636$.

Taula 91.

Segona neoplàsia	51-65	66-70	71-74	75-83	Total
Si	6	6	4	6	22
No	43	40	39	39	161
n	49	46	43	45	183

$\chi^2=0,740$, $p=0,864$.

Taula 92.

DISCUSSIÓ

6. Discussió.

L'edat es considera com un factor pronòstic en moltes malalties. Els estudis en les necròpsies revelen diferències entre la gent més gran de 90 i la de menor edat. Així, en els més joves, els canvis predominants estan relacionats amb l'arteriosclerosi i en els més grans els canvis es relacionen amb l'atròfia dels òrgans. De la mateixa manera la incidència de tumors disminueix a partir dels 90 anys i alhora adquireix, en aquests pacients, una menor agressivitat així com menor nombre de metàstasis. Tot i això les possibles interaccions, en gent major de 90 anys, entre l'atròfia dels òrgans i la baixa prevalença de malalties neoplàsiques és desconeguda²⁴⁷.

Continuant amb les neoplàsies, ens trobem que l'edat no és un factor unívoc. Pot ésser un factor de bon pronòstic en el cas d'un glioma maligne, a pacients joves amb bon estat general i en els quals la resecció ha estat completa. En els tumors de mama per altre banda l'edat inferior a 40 anys, s'associa a un major grau de recaigudes i agressivitat tumoral.

En allò que fa referència al càncer de pròstata, que és el tema que ens ocupa, un 80 % dels carcinomes prostàtics es diagnostiquen en homes de més de 65 anys. I és que l'envelliment suposa el factor més important de risc per càncer. D'aquesta manera entre els 65 i 75 anys d'edat el nombre de morts per càncer als EEUU s'incrementa, mentre que a edats posteriors la competència de riscos de mortalitat, per altres causes, produeix una disminució de la mortalitat per aquesta causa. De totes formes es manté un augment en la incidència de càncer i les taxes de mortalitat al llarg de la vida. En aquest sentit cal tenir en consideració que en els països desenvolupats la població de gent gran és la que més creix en proporció, la incidència de càncer en la població de més de 50 anys s'incrementa de forma molt important²⁴⁸, i als 70 anys d'edat la taxa d'incidència sobrepassa els 2000 casos per 100.000 individus²⁴⁹.

En el tractament del càncer s'ha de considerar múltiples factors, que inclouen les característiques del tumor, l'estat funcional del pacient, la presència de comorbiditat o

malalties associades i també factors psicològics i socioeconòmics d'aquells. Així, els metges hem de considerar l'esperança de vida edat-específica de l'individu abans d'indicar un determinat tipus de teràpia que pot suposar una morbiditat. Per tant en plantejar un tractament pal·liatiu amb i per això amb poc impacte en la supervivència, una limitada esperança de vida del pacient i la voluntat de mantenir una certa qualitat de vida en aquell pot afavorir la decisió de "no tractar". En malalties potencialment curables la decisió de tractar faria tenir en poca consideració el factor edat. Però la decisió és difícil quan la resposta i la toxicitat es correlacionen directament amb la intensitat del tractament. Cal mesurar l'efectivitat en termes d'esperança de vida ajustada per l'impacte en la qualitat de vida.

Diferents estudis²⁵⁰ i protocols consideren l'edat de 70 anys com l'edat límit per la inclusió o la que delimita el grup de pacients geriàtrics. Balducci²⁵¹, considerat el pare de la oncogeriatria, assenyala la necessitat d'estudis amb un temps de seguiment llarg per a poder determinar l'eficàcia dels tractaments oncològics en aquesta població. Però és evident que molts d'aquests pacients reben tractaments subòptims i són exclosos de la immensa majoria dels assaigs clínics.

En la nostra població d'estudi, composta per 183 pacients afectes de càncer de pròstata, tractats amb irradiació, 143 de manera radical i 40 de forma postoperatòria, hem descrit la raó entre l'efecte terapèutic d'aquell tractament i la toxicitat crònica obtinguda en funció de l'edat dels pacients tractats; és a dir l'índex terapèutic dels pacients en funció de la seva edat.

En la descripció de la població en estudi destaca, en primer lloc, un major interval de temps per l'administració de radioteràpia postoperatòria (mediana de 8,85 mesos) en front d'aquell que transcorregué (mediana de 5,31 mesos) entre el diagnòstic del tumor i l'inici del tractament d'irradiació radical. Aquesta diferència, el major interval de temps per a la radioteràpia postoperatòria, s'atribueix a una major dispersió en el moment de la seva indicació, per persistència de la malaltia, per marges afectes o per recidiva bioquímica de la malaltia fins i tot després d'anys de la intervenció.

La mediana d'edat de tot el grup es situa en els 70 anys, la qual cosa afavoreix l'anàlisi d'una de les hipòtesis d'aquest estudi. Continuant amb l'edat s'observa una diferència significativa entre les mitjanes d'edat dels pacients que van fer RDT amb intenció postoperatoria (65,1 anys) i aquells que la feren amb intenció radical (71,3 anys). I alhora en la distribució de l'edat per quartils la proporció de RDT postoperatoria és menor a mesura que augmenta l'edat (Gràfica 2). Donat que l'oncologia radioteràpica no és pot considerar com una especialitat primària, en el sentit que generalment els pacients no acudeixen en primera instància als seus especialistes sinó que són normalment remesos a partir del diagnòstic i orientació d'altres metges, en el cas que ens ocupa els uròlegs, es pot explicar aquesta diferència entre la mitjana d'edat entre els dos grups.

La nostra interpretació és que els pacients més joves i amb menys patologies associades, analitzarem les d'aquest grup més endavant, han estat seleccionats primàriament per a la cirurgia, i de manera lògica els pacients amb majors riscos operatoris (més grans i amb malalties cròniques associades) han estat remesos per a irradiació. Aquesta interpretació de les dades es pot veure parcialment confirmada per l'edat mitjana dels pacients irradiats postoperatoriament, 65,15 anys, que pot representar, en menor o major mesura l'edat de tots els pacients intervinguts. A més de la nostra anàlisi o discussió sobre els resultats obtinguts es pot trobar fàcilment a la literatura articles que fan una interpretació semblant. Com reflexa Post²⁵², en un estudi sobre una població de 3000 pacients en el Sud d'Holanda, el 38% dels pacients d'edats compreses entre 60-69 anys patien una malaltia concomitant seriosa, i aquest valor s'incrementa fins a 53% en pacients de 75 anys o més. Així la tendència del tractament escollit, en pacients de pitjors factors pronòstic, de més edat i patologies associades, fou la RDT. De la mateixa manera, en la nostra sèrie, si distribuïm la patologia associada en grups d'edat d'entre 51 a 65 anys, de 66 a 70, de 71 a 74 i de 75 a 83 anys, obtenim unes proporcions també lentament ascendents, com assenyala la referència bibliogràfica anterior, i que respectivament són; 13,7 %, 15,8 %, 16,9 % i 19,1%.

L'edat i la presència de patologies associades dels pacients en la present sèrie, són significativament superiors en el grup de radioteràpia radical. Mentre que la proporció

d'estadis, puntuació de Gleason i PSA no presenten diferències segons el tipus de radioteràpia.

En aquest punt, en relació a l'estadi clínic, cal assenyalar que al voltant d'un 70% de tots els nostres pacients es podien considerar localment avançats, ja que un 31% de pacients amb estadi T2b i índex de Gleason baix de 2-4, tindrien afectació extraprostàtica segons les taules de Partin²⁷⁸. L'estadi clínic avançat de tot el grup es reflexa també en la mitjana del PSA diagnòstic que és superior a 20 ng/ml. En relació a la puntuació del Gleason, en un principi, no sembla presentar una agressivitat tumoral del grup en consonància amb els esmentats estadi i xifra de PSA diagnòstic. Així només prop d'un 27% dels pacients presenten puntuacions de Gleason, diagnosticat per punció, iguals o majors de 7. Proporció que passa al 55% en els irradiats de forma postoperatòria, on s'observa que hi ha una migració d'un punt cap amunt entre el Gleason diagnòstic, que és de 6, en relació al de la peça quirúrgica que és de 7. De la mateixa manera que succeeix, en la discordança ja assenyalada, entre el estadi clínic i el patològic, sembla que passa una cosa semblant en relació al Gleason i que també, a la fi, seria més avançat que allò que assenyalava la punció diagnòstica.

A més la manca de concordança entre els resultats clínic i anatomopatològics per l'estadi i el Gleason²⁵³ demostrat en el nostre estudi, mitjançant el valor kappa també està recollit en la literatura. King²⁵⁴ assenyala un biaix en la valoració de l'índex de Gleason amb tendència a la infravaloració per tumors més ben diferenciats i una tendència a la supervaloració dels més indiferenciats. En aquest sentit, D'Amico²⁵⁵ en 420 pacients amb malaltia localitzada (T1c-2) i de baix grau (Gleason individual inferior o igual a 3) va trobar que un 40% d'ells presentaven Gleason 4 o 5 a la peça quirúrgica. A més refereix que com a mínim un 50% d'ells passaven de Gleason ≤ 3 a ≥ 4 si presentaven un volum prostàtic $\leq 75 \text{ cm}^3$ i valor de PSA $> 20 \text{ ng/ml}$ o valor de PSA entre 10 i 20 i estadi clínic T2b-2c. En canvi, dels que tenien un volum prostàtic superior a 75 cm^3 només aquells amb PSA superior a 20 ng/ml i estadi T2b-2c incrementaven el risc. *La possible infravaloració de l'estadi i de l'índex de Gleason no es té en consideració en les sèries en que el tractament radical és radioteràpia exclusiva.*

Totes les dades esmentades portarien a pensar que *la indicació del tractament quirúrgic o no, es faria més segons la presència de patologies associades, que augmenta amb l'edat i no necessàriament per aquesta exclusivament, que no pas per factors pronòstics* de la malaltia en aquest grup de pacients. De fet, Kurtz²⁵⁶ en un estudi amb 590 pacients de 65 anys i més, avaluant l'estat funcional previ al diagnòstic i les patologies associades, va observar que aquestes contribuïen de forma significativa a l'estat funcional present. L'edat estava correlacionada amb les patologies associades però amb un significat pràctic mínim. El grup de pacients amb neoplàsia de pròstata en front de pacient amb càncers de pulmó, mama i colon, presentaven una evolució de malaltia crònica. Va cridar l'atenció el fet que l'edat no estava relacionada amb l'estat funcional. En aquest sentit, finalment, s'ha de tenir en compte que existeix un biaix, doncs només són remesos a radioteràpia els pacients que després d'una prostatectomia presenten factors pronòstic per recidiva de la malaltia, sense considerar tots aquells que són sotmesos a cirurgia, però en el treball de Martinez²⁵⁷ que comparava una sèrie de pacients tractats amb prostatectomia i RDT, l'edat era sensiblement inferior en els pacients tractats amb cirurgia.

L'edat ha estat considerada com un factor pronòstic per l'evolució de la malaltia i el seu control. Així diversos estudis, des de càncer de mama^{258,259,260} fins a sarcomes uterins²⁶¹ troben que l'edat, inferior de 40 i 52 anys pels primers i als 60 pels segons poden presentar un increment en la recaiguda de la malaltia en els estudis univariants. Herold²⁶² trobà un augment de la malaltia a distància tant en l'estudi univariant com multivariant per sobre de 65 anys. L'estudi fou realitzat en 567 pacients que van completar RDT per neoplàsia prostàtica (estadis T1-T3, des de 1987 fins 1994 amb una mediana de seguiment de 46 mesos). El valor de PSA pretractament, una dosi de RDT baixa i malaltia avançada també tingueren significat pronòstic en l'estudi multivariant.

Partin²⁶³ en un estudi en 100 pacients tractats amb prostatectomia observà també un increment del risc de progressió amb l'edat d'1,5 vegades per dècada, sent factor pronòstic tant en l'estudi univariant com multivariant. En un altre grup de pacients que

van realitzar prostatectomia²⁶⁴, l'edat superior a 70 anys va suposar un pitjor control bioquímic (recidiva bioquímica definida com PSA postcirurgia més gran de 0,2) observant 10 recidives de 40 pacients vs. 54 de 449, amb 72% de probabilitat de control bioquímic als 5 anys vs. 87%. Cal considerar que la influència de la diferència en el nombre de pacients podria afavorir un increment del factor atzar en el grup de menys pacients.

El control bioquímic, la progressió de malaltia o la supervivència específica i global no foren diferents segons l'edat en els pacients de la nostre sèrie. Els 45 pacients que presentaren recidiva bioquímica es distribuïren de la mateixa forma al voltant de la mitjana d'edat. I no s'observaren diferències en distribuir-los segons quartils, encara que a l'avaluar els pacients la probabilitat d'estar lliure de recidiva bioquímica en el darrer control s'observà una probabilitat als 5 anys, inferior pels grups de 71-74 anys (65,5%) i 51-65 anys (70,2%). Encara que el nombre de pacients per quartil és semblant (entre 43 i 49), no seria suficient per detectar diferències significatives. El nombre de pacients en progressió de malaltia clínica o a distància (8 pacients) és encara petit per permetre veure diferències, caldria un seguiment superior per veure si la incidència de nous casos seria diferent en un grup d'edat.

Si considerem la persistència de biòpsies positives o indeterminades postradioteràpia que poden progressar i que la probabilitat d'estar lliure de recidiva bioquímica als 10 anys després de radioteràpia exclusiva per malaltia local, estaria al voltant del 50%^{143, 265}, un pacient de 60 anys amb una esperança de vida de 15-20 anys tindria més risc que un pacient més gran de presentar un recidiva.

Rosser²⁶⁶ en un estudi retrospectiu compara 98 pacients d'edat màxima de 60 anys vs. 866 de més grans, observant un control bioquímic significativament superior en els darrers als 5 i 7 anys (55 i 47% vs. 65 i 59%), proposa que els pacients més joves es podrien beneficiar d'increments de la dosi. Però Carter²⁶⁷ en una cohort de 492 pacients intervinguts per un tumor prostàtic estadi T1c, troba que l'edat és un factor predictor de la probabilitat de malaltia localment avançada, observant un increment progressiu per edat de 40-50, 51-60 i 61-63 i també pel valor de PSA. En l'estudi multivariant

observen que l'edat es manté com efecte predictor de malaltia localment avançada i aquest fet l'atribueixen a un augment en l'índex de Gleason d'aquests pacients.

En aquest sentit D'Amico²⁶⁸ en 381 pacients tractats amb RDT per un tumor localitzat troba que l'edat en el diagnòstic, tractada com variable dicotòmica amb punt de tall als 73 anys o com una variable contínua, és un factor predictor de mort per malaltia. En pacients diagnosticats amb una major edat, la malaltia hauria tingut més temps per anar evolucionant.

Així Neulander²⁶⁹ en 54 pacients que s'inclogueren en un protocol de conducta expectant, va observar que 24 pacients varen progressar, 11 d'ells ho feren localment i 3 a distància presentant la resta una progressió exclusivament bioquímica. En l'estudi univariant l'edat per sota o igual a 75 anys, l'índex de Gleason i el valor del PSA varen tenir un significat pronòstic, encara que només es mantingueren els dos darrers en l'estudi multivariant. Així en aquest grup de pacients amb una mediana d'edat de 77 anys (63 fins 88), recomanaria no diferir el tractament en pacients que presenten bon estat general, índex de Gleason ≥ 6 i concentració de PSA ≥ 10 ng/ml.

Martinez²⁵⁷ en una sèrie retrospectiva, en pacients amb factors de bon pronòstic (índex de Gleason ≤ 6 i valor de PSA ≤ 10 ng/ml.), comparant 157 tractats amb prostatectomia radical i 225 amb radioteràpia externa (dosi mediana de 66,6 Gy) no va trobar diferències entre els tractaments administrats als 7 anys amb 67 i 69% de control bioquímic i 99 vs. 97% de supervivència específica. Les edats dels dos grups eren significativament diferents amb medianes de 73 i 67 anys per la RDT i la cirurgia respectivament. En l'anàlisi multivariant l'edat no va ser un factor pronòstic per a la recidiva bioquímica, mentre que l'índex de Gleason (2-4 vs. 5-6) i el PSA (≤ 4 vs. 4,1-10 ng/ml) si ho foren.

En la nostra sèrie, que com hem descrit en un inici està formada per un grup de pacients amb factors pronòstics clarament negatius, la probabilitat de control bioquímic rera la irradiació, als 2 i 5 anys és respectivament del 86,7% i 65,5 %, essent de 89,5% i 67,9% pel grup de RDT radical i de 77% i 59,9% per la RDT postoperatòria. És interessant

veure, donat que no hem trobat cap referència en aquest sentit en la literatura científica sobre el tema, que fins i tot en malaltia neoplàsica prostàtica de mal pronòstic la irradiació amb uns 70 Gy, més l'hormonoteràpia administrada durant un període mitjà de 3 mesos controla bioquímicament la malaltia, fins i tot als 5 anys, en un 74,4% dels 132 casos tractats, tot i que cal considerar que afegint els pacients que progressaren clínicament aquest valor es redueix al 70,7%.

Així, seguint amb la comparació de la literatura científica i els nostres resultats trobem que, coincidint amb ella, en l'estudi multivariant de tot el grup són factors pronòstics de control bioquímic: l'estadi tumoral, per sota o no de l'estadi T3, el PSA nadir absolut menor vs. igual o superior a 0,1 ng/ml, el tipus de radioteràpia administrada, radical vs. postoperatoria, i finalment el PSA diagnòstic que segons diferents treballs el consideren com el factor més important per predir el control de la malaltia per la RDT^{270,271}, tot i que no arriba a assolir la significació estadística ($p=0,052$), possiblement per una major heterogeneïtat del grup, al incloure els pacients postoperatoris. També cal considerar la diferent indicació de la radioteràpia dins del grup postoperatori com adjuvant o de rescat i el nombre inferior de pacients contribuirien possiblement a unes probabilitats de control bioquímic i de progressió de la malaltia inferiors. En l'estudi dels pacients tractats amb RDT radical l'impacte del control bioquímic segons el PSA diagnòstic si fou significatiu.

Quan procedim a analitzar separatament els dos grups trobem que en relació al postoperatori, tant en l'estudi univariant com en el multivariant, els pacients sense afectació de vesícules seminals tenen molt millor pronòstic amb una probabilitat de control bioquímic, a partir dels 33 mesos del 93,33%, assolint fins els 5 anys un altiplà o "plateau" que suggeriria curació. En relació als estadis T3b destaca una evolució significativament pitjor amb menys del 50% dels pacients controlats bioquímicament als 5 anys. Aquest resultat, en concordança a l'estudi de Valicenti²⁷² i Anscher²⁷³ demostra, tot i la limitació dels resultats, que l'afectació postoperatoria de les vesícules seminals no és equivalent a malaltia disseminada ni confereix el mal pronòstic de l'afectació ganglionar, donat que gairebé un 50% dels pacients poden ésser encara rescatats i guarits amb irradiació exclusiva. Aquests resultats suggereixen també que a

més de l'afectació patològica s'han de buscar d'altres factors que ens ajudin a separar els pacients que, amb l'afectació de les vesícules seminals es poden beneficiar o no de la irradiació. En aquest sentit un dels altres factors pronòstics assenyalats només en l'anàlisi univariant d'aquest subgrup, l'índex de Gleason per sota de 6 vs. igual o superior, podria ésser d'utilitat. Diem això, perquè tot i que com hem comentat no és un factor significatiu en l'anàlisi multivariant, probablement pel poc nombre dels pacients, si que es mostra amb prou importància si tenim en compte que en el grup dels 11 pacients amb índex de Gleason postoperatori menor de 6 només un pacient (9%) recidivà, mentre que en el segon, amb puntuació de Gleason igual o major de 6, de 29 en recidivaren 13 (44,8%).

Tot i que està generalment acceptat que el nivell de tall per major agressivitat, i per tant pitjor pronòstic, es situaria en un índex de Gleason de 7 o més, hi ha treballs que coincideixen amb els nostres resultats sobre que valors de l'índex de Gleason lleugerament menors a la xifra esmentada condicionarien també pitjor pronòstic. Així Albertsen²⁷⁴ en un estudi en pacients entre 65 i 75 anys establí la supervivència segons el grau histològic. Puntuacions de l'índex de Gleason de 2 a 4 no presentaven una disminució de la supervivència, mentre que valors d'aquest índex de 5 a 7 i 8 a 10 tenien una disminució en mitjana de 4 a 5 anys i 6 a 8 anys de vida respectivament. En el grup de més risc, el 51% dels pacients havien mort del càncer prostàtic als 15 anys. Un tractament radical en aquest grup d'alt risc podria oferir una millora en la supervivència en respecte als pacients amb seguiment expectant.

El mateix autor³⁸ en una publicació posterior i un nombre superior de pacients va mostrar que els afectes per un adenocarcinoma de pròstata amb índex de Gleason de 7 o 8-10 presentaven una supervivència curta, independentment de l'edat, morint al voltant del 80% de la malaltia i només un terç dels més grans varen morir per altres causes.

En la nostra sèrie, si ens referim al subgrup més nombrós de pacients, aquells tractats amb intenció radical, veiem que novament, com quan analitzàvem tot el grup, s'acompleixen els principals factors pronòstics coneguts com són l'estadi clínic local (T2) vs. localment avançat (T3), el valor de PSA en el diagnòstic, amb la xifra de tall

en 20 ng/ml i finalment l'administració de l'hormonoteràpia neoadjuvant. Voldríem assenyalar però que en l'anàlisi univariant no assolí una significació estadística ($p=0,06$) per la xifra de tall pel PSA diagnòstic de 10 ng/ml, a partir de la qual algun grup de treball²⁷⁵ ja demostra un pitjor pronòstic en el control bioquímic. La nostra interpretació d'aquesta data, fora de tota possible i actual confirmació científica, seria que la xifra del PSA consignada com a PSA diagnòstic fou en la gran majoria dels casos la de determinació de confirmació del diagnòstic per part del uròleg i fins l'any 1999 no es procedí a actualitzar-la, amb una nova analítica, immediatament abans de la irradiació. Això faria que la xifra del valor de PSA diagnòstic en tots els casos podria ésser senzillament superior a la consignada si tenim en compte, com ja hem descrit en la descripció dels resultats, la mediana de temps transcorregut entre el diagnòstic i l'inici del tractament era de 5,31 mesos. Tot i que tota la comunitat científica accepta com a fet que el tumor de pròstata presenta un temps de duplicació cel·lular, i per tant de progressió, especialment lent, la presència de factors de mal pronòstic, com els esmentats pel nostre grup d'estudi, el creixement tumoral i per tant l'augment del PSA podria ser més ràpid d'allò que s'havia pensat en un inici.

En el capítol de la progressió de la malaltia, més enllà de la recidiva estrictament bioquímica, en tot el grup, destaquen novament, en l'estudi multivariant la persistència de factors que ja eren pronòstics en l'esmentada recidiva com l'estadi tumoral localitzat vs. el localment avançat, la xifra del PSA nadir com a resultant directe del tractament, l'hormonoteràpia neoadjuvant i la xifra del PSA del diagnòstic per damunt o no de 20 ng/ml. En relació al grup dels postoperatoris només conserven la significació estadística del multivariant l'estadi pT3a versus el pT3b i la xifra del PSA nadir en el tall de la sensibilitat de la tècnica reflectint d'aquesta manera, com en el cas de la recidiva bioquímica, que uns nivells superiors a 0 ng/ml indicarien que la radioteràpia no ha aconseguit el seu objectiu de guarir el pacient i en conseqüència existiria una major probabilitat de progressió. En el cas dels factors pronòstics significatius de progressió en l'anàlisi multivariant, en el subgrup d'intenció radical, trobem els mateixos que per a tot el grup llevat el cas del PSA nadir que només és significatiu a l'estudi univariant.

En l'apartat dels resultats sobre supervivència en el grup sencer només esdevé factor significatiu en l'estudi multivariant, la presència de comorbiditat dels pacients, és a dir els pacients amb més patologia crònica associada en el moment de la irradiació tenen major probabilitat de mort. Tornant al factor pronòstic negatiu de les patologies associades en els resultats, a més de la referència que ja hem fet en relació a factor de selecció o biaix de pacients remesos per a radioteràpia, també trobem a la literatura l'esment del seu impacte a la supervivència. Així Albertsen²⁷⁶, en 411 pacients diagnosticats de càncer prostàtic, trobà una millor supervivència en aquells que no patien altres malalties. Observà que als 10 anys del diagnòstic varen morir d'entre un 62 i un 68 % dels pacients sense patologies associades, mentre que en el mateix període de temps ho feien fins un 80 i 90 % dels pacients amb moderada i greu respectivament.

Resumint una mica els resultats comentats fins el moment com són la recidiva bioquímica, la progressió tumoral i la supervivència *veiem que l'edat dels pacients al voltant dels 70 anys, que és la mediana del grup, en cap cas esdevé un factor pronòstic significatiu*. Un augment en el nombre de pacients tant de més edat com de menys seria necessari per mostrar diferències si n'existeixen. Pel contrari sí que ho són els criteris discriminators principals per la indicació del tractament, o factors pronòstics coneguts, com l'estadi clínic i/o patològic, el Gleason, i el PSA diagnòstic. A més també ho són altres factors menys acceptats com el PSA nadir o l'hormonoteràpia neoadjuvant associada a la irradiació. Tots aquests factors permeten, a més segons diversos autors, fer una estimació sobre la probabilitat que la malaltia estigui fora de la càpsula, afecti a vesícules seminals o als ganglis pelvians. Així tenim per exemple les fórmules de Roach²⁷⁷ pel risc d'afectació ganglionar o vesícules, fins a les taules de Partin²⁷⁸, actualitzades recentment. Els factors esmentats permetrien identificar els pacients que es podrien beneficiar de tractament multidisciplinari o no. És d'esperar en els propers anys que els avenços en el camp de la genòmica i proteonòmica aportin dades sobre alteracions del DNA, cicle cel·lular, molècules de contacte i factors de l'estroma que permetran avançar en el tractament.

En l'apartat dels resultats sobre descripció del PSA diagnòstic i l'evolució del PSA posttractament, destaca, novament l'alt nivell mitjà del PSA del grup radical, que es

troba per damunt de 20 ng/ml. El nivell d'aquest PSA a més d'altres factors pronòstics ja esmentats hi ha autors que defineixen l'agressivitat de la malaltia en funció de la seva evolució un cop tractada, establint diferents grups de risc, com per exemple els esmentats per D'Amico²⁷⁹, que ho estratifica en risc baix (T1c-2a, i PSA \leq 10 ng/ml, i Gleason \leq 6) risc mig (T2b, o Gleason 7, o PSA entre 10 i 20 ng/ml) i alt risc (T2c, o PSA > 20 ng/ml o Gleason \geq 8). És a dir la majoria de la nostra població, per un o més factors, pertanyeria als grups de risc mig i alt.

Després de la radioteràpia, els nivells de PSA van reduint-se gradualment durant un període d'un o dos anys. No queda clar si el temps per arribar al nadir té un impacte en el control postradioteràpia, tot i que Hancock²⁸⁰ va trobar un risc de recidiva 18 vegades superior en els pacient que trigaven dos o més anys en assolir el nadir, que en aquells que ho feien abans. A més existeix una gran controvèrsia respecte al PSA nadir i el nivell que cal assolir per predir el control després de la RDT. Segons Kavadi²⁸¹, els pacients que assolien un PSA nadir inferior a 1 ng/ml tenien una probabilitat de recaiguda bioquímica als 5 anys de 17% en contra de 70% si era superior.

En el present estudi la mediana del PSA nadir en el grup de RDT radical arriba a 0,1 ng/ml, probablement gràcies a l'efecte de l'HT neoadjuvant i concomitant de gran part dels pacients. El valor pronòstic tant en el control bioquímico com en el control de la malaltia és evident, tot i que no es reflexa en l'estudi multivariant. En afegir el grup postoperatori que de fet no és comporta diferent en aquests dos aspectes, i que també té una mediana de PSA nadir baixa de 0,0 ng/ml (presa així per considerar només un decimal i ser inferior a 0,1) l'efecte si es fa evident en l'anàlisi multivariant. En l'estudi de l'evolució del PSA en la present sèrie s'observa un increment el segon any de seguiment mostrant un efecte dels pacients que recidiven en el grup de RDT radical. La reintroducció del tractament hormonal en aquestos pacients causaria un davallada del PSA en el tercer any de seguiment (Gràfiques 38 i 39). La comparació de les mitjanes de PSA nadir entre els grups que recidiven i els que no ho fan, no presenta diferències estadísticament significatives tot i que són inferiors en tots els grups que mantenen un control de la malaltia.

Cal considerar que el PSA nadir assolit en el grup de RDT radical està condicionat per l'HT administrada en la gran part dels pacients i no tindria que ser comparable a un tractament amb RDT exclusiva a dosis com les administrades en la present sèrie. L'aplicabilitat dels criteris de recidiva bioquímica de l'ASTRO probablement no serien comparables en pacients tractats amb HT i sense HT. Caldria esperar un valor de PSA nadir inferior amb HT i una discreta elevació del valor del PSA en finalitzar l'efecte de l'HT que s'estabilitzaria en un valor superior, com diu D'Amico²⁸².

Aquest darrer treball fou un estudi retrospectiu en malaltia prostàtica localitzada d'una cohort de 1586 pacients, es comparà 276 pacients que varen realitzar 6 mesos d'HT i RDT 3-D en front de la resta que realitzaren RDT-3D exclusiva. La recidiva BQ es definí segons els criteris de la ASTRO tot i acceptant-ne la sobrevaloració, com en el nostre cas. I s'observà un augment del control bioquímic significatiu als 5 anys en estratificar per grups de risc. Els pacients amb risc mig, tractats de forma combinada estaven lliures de recidiva BQ en un 88% en front de 64% per RDT exclusiva, mentre que en el grup d'alt risc, era un 68% vs. un 45%.

Continuant amb els resultats en relació als 53 pacients que recidivaren posttractament, esmentar que el 50% de les recidives es produïen en els 21 mesos i fins als 45 mesos la immensa majoria (95%). Aquesta aparició en el temps de les recidives fa pensar que amb un major seguiment aquestes podrien anar augmentant lenta però progressivament. La següent interpretació seria doble, per una banda la constatació que en una població amb malaltia d'alt risc les dosis mitjanes administrades de 70 Gy (les màximes aconsellades amb planificació en 2-D, per a mantenir-se dins una toxicitat acceptable) i el període de bloqueig hormonal (escollit segons el primer estudi aleatoritzat sobre el tema), foren probablement insuficients per a guarir la malaltia i per l'altra banda el fet que el tractament radioteràpic amb un bloqueig curt de 3 mesos té una activitat significativa en aquest grup de mal pronòstic i que finalment en el pitjor dels casos pot aturar la malaltia durant un mínim de 2 anys. Posteriorment altres tractaments, especialment el bloqueig hormonal podrà controlar la malaltia durant uns anys com reflexa el fet que en el darrer control el 67% dels pacients recidivats presentaven un PSA inferior a 1. D'entre els 53 pacients que recidivaren, en el seguiment d'aquest

estudi 10 havien mort i és de destacar que la mortalitat per la malaltia només era en els pacients que havien fet una disseminació metastàsica mentre que els altres 5 havien mort per d'altres causes. La resta de pacients avaluats com sense malaltia, 130 en total, els nivells de PSA es mantien en la immensa majoria (88,5%) per sota d'1ng/ml, xifra que diferents autors^{283, 284} assenyalen com signe de curació i un percentatge d'11,5 estava entre 1 i 2,10. Aquest darrer cas es tracta d'un pacient amb un estadi T3, Gleason de 5 i PSA major de 10 que sorprenentment s'ha mantingut durant 4 anys en una xifra propera als 2 ng/ml. L'excepcionalitat de la xifra del PSA d'aquests pacient, marcadament per damunt de la mitjana de la majoria, explicaria també l'acord del consens de l'ASTRO davant la impossibilitat d'establir d'una forma inequívoca una xifra de PSA que indiqués guariment. De totes formes el assolir un valor determinat de PSA dependria de l'agressivitat de la malaltia mesurada segons els factors de risc, de la dosi total administrada i de l'administració d'HT com reflexa el nomograma de Kattan²⁸⁵. De fet, el treball de Laverdière²⁸⁶ mostrà una reducció en el nombre de biòpsies positives als dos anys en els pacients que realitzaren RDT més HT 3 mesos o 9 mesos en front de RDT exclusiva.

En referència al resultat obtingut en el nostre estudi amb l'HT neoadjuvant, augmentant de manera significativa l'interval lliure de recidiva aniria a favor de l'efecte beneficiós del seu ús, en consonància amb l'estudi RTOG 86-10²⁸⁷. Tot i que cal considerar que la mostra que no realitzà HT neoadjuvant en el present estudi fou mínima. L'HT neoadjuvant i concomitant suposa una millora en control bioquímic i de la malaltia, tot i que són pocs els pacients dins del grup de RDT radical que no la realitzaren. L'efecte contrari s'observa en els postoperatoris, probablement per ser pacients amb recidiva de la malaltia. El nombre de pacients no és suficient en cada grup per extreure unes conclusions pròpies. S'accepta que en la malaltia localment avançada, la possible reducció del volum prostàtic i tumoral previs a RDT, una temps lliure de malaltia superior i possibles efectes beneficiosos en termes de supervivència en pacients en Gleason 2-6 (RTOG 86-10), però segons resultats preliminars²⁸⁸ del protocol RTOG 92-02, afegir HT adjuvant mantindria un millor control de la malaltia respecte a HT neoadjuvant i concomitant. En aquest sentit la darrera actualització del protocol EORTC-22863²⁸⁹ manté un millor control de la malaltia i, fins i tot supervivència global

en els pacients en HT adjuvant. La millora del control de la malaltia és indiscutible tot i que cal tenir en consideració els efectes secundaris d'aquest tractament dels que no s'informa en cap dels casos.

Cal comentar una reanàlisi de l'assaig de la RTOG 86-10 de Shipley²⁹⁰. En l'estudi foren aleatoritzats 456 pacients amb estadis T2b-T4 entre els anys 1987 i 1991, a un braç que realitzà RDT exclusiva fins 65-70 Gy i en l'altre s'afegí HT, que consistia en 4 mesos d'anàlegs i flutamida durant el primer mes. Tot i que no va mostrar-se cap influència significativa en la supervivència, el nombre de recidives foren 81 per RDT exclusiva i 56 per RDT i HT, a més als 5 i 8 anys s'observaren unes probabilitats d'estar lliure de recidiva de 79 i 63% en front de 83 i 73% per RDT exclusiva i RDT mes HT respectivament. Els pacients recidivats en ambdós grups foren sotmesos a hormonoteràpia o orquiectomia de rescat. Quan es va analitzar l'evolució d'aquests pacients no es detectaren diferències pel que fa a la recidiva després del rescat entre el grup que havia rebut HT neoadjuvant i el que no. L'estudi conclou que l'HT neoadjuvant no compromet l'HT de rescat. En aquest sentit de 28 pacients que varen rebre HT de rescat, havent rebut HT neoadjuvant, només 9 presentaven una recidiva BQ en el darrer control.

En relació a la mortalitat total i específica de tot el grup, respectivament del 13,7 i el 2,7% , l'edat , novament, no mostrava cap significació pronòstica en relació a la resta del grup. Donat que els pacients de més edat tenen més causes possibles de mort, com són els anomenats riscos competitius, un nou diagnòstic pot tenir poc efecte sobre l'esperança de vida. Així el guany potencial en la supervivència és sovint petit. Si el risc de mort és baix el benefici serà també baix, mentre que si el primer és alt el benefici absolut que s'obtindria amb un tractament eficaç seria alt. Aquests darrers pacients, per les raons descrites, acceptarien un tractament relativament més agressiu i amb més possibles efectes secundaris. L'acceptació de la morbiditat per els primers seria baixa, per això cal expressar els possibles beneficis en termes relatius i coneixent el risc de base per veure si el tractament suposa un benefici absolut²⁹¹. Per altra banda els riscos competitius tindran importància si són elevats. Molts tractaments són indicats, sobretot en la gent gran, per a millorar la qualitat de vida i no per preveure un augment

significatiu en la seva supervivència. Per aquest motiu la supervivència no seria l'única mesura del benefici net obtingut. En la indicació del tractament sovint es té en compte l'aspecte extern, l'estat general o funcional, del pacient. L'esperança de vida no és, aparentment, la mateixa per dos pacients de la mateixa edat cronològica però amb diferent aparent estat general, o edat biològica. Hi ha segons Welch²⁹², dues consideracions a fer: els pacients joves tindran menys riscos competitius i per tant el benefici potencial en la supervivència específica seria més gran; i independentment de l'edat els que tinguin una malaltia més agressiva també presentaran un benefici més gran pel tractament que aquells pacients en que sigui menor l'agressivitat. Així Johansson²⁹³, proposaria una actitud expectant davant una malaltia localitzada, abans de produir uns efectes secundaris en pacients amb histologies de bon pronòstic i una expectativa de supervivència específica que arriba al 81 % als 15 anys.

Donat els bons resultats de supervivència específica de la nostra població, malgrat els evidents criteris de mal pronòstic, reconeixent alhora el limitat seguiment, però basant-nos en el control bioquímic de la malaltia com a mesura avaluadora sembla evidenciar-se un benefici del tractament radioteràpic. Així, en un altre àmbit de coses, però intentant establir un paral·lelisme o una concordança entre els resultats i la nostra interpretació, dins de la literatura científica sobre el tractament del càncer de pròstata, trobem que Holmberg²⁹⁴ i col·laboradors publicaren recentment els resultats d'un assaig aleatoritzat, en que comparaven l'actitud expectant vs. la prostatectomia radical, com a tractament radical equivalent a la radioteràpia externa, en pacients de menys de 75 anys amb estadi T2 o inferior i una esperança de vida de 10 anys. Altres criteris d'elecció foren limitar el valor de la puntuació del grau de diferenciació únic de Gleason a 25% per la puntuació 4 i al 5% per la puntuació 5, però tot i amb això, el percentatge de pacients amb un índex de Gleason 7 i 8-10 fou de 23,6% i 6 % pel grup de "wachtful waiting" i de 22,2% i 4% pel grup de prostatectomia. El valor del PSA diagnòstic era inferior a 50 ng/ml (12,3 i 13,5 de mitjana en ambdós grups). L'edat mitjana en ambdós grups fou de 64,7 anys. La mediana de seguiment fou de 6,2 anys en ambdós grups de 349 pacients. Tot i que les diferències en supervivència global entre ambdós grups no foren significatives, si ho va ser la mortalitat específica suposant una disminució de un

2% i del 6,6% als 5 i 8 anys, reduint el risc 0,5 vegades (0,27-0,91) amb la prostatectomia.

La progressió a distància amb una diferència d'un 14% es va reduir per un factor de 0,63 (0,41-0,96). El risc acumulat de mort fou de 10,3 i 28,3 % als 5 i 8 anys pel grup no tractat, mentre que en els pacients en els quals es va realitzar-se una prostatectomia fou de 8,7 i 22 % pel mateix temps de seguiment. La progressió de la malaltia local, també, fou significativament diferent obtenint uns percentatges als 5 i 8 anys del 35,5% i 61,1% pel grup de "no tractament", i 9,4% i 19,3% si foren intervinguts. I també la progressió amb metàstasis fou significativament superior amb 11 i 27,3 % als 5 i 8 anys en el primer grup en front de 8,6 i 13,4 % en el grup tractat quirúrgicament. Així la mortalitat específica fou també superior presentant un 4,6 % i un 13,6 % respectivament als 5 anys i 8 anys en el primer grup, i un 2,6% i 7,1 als 5 anys i 8 anys en el grup de tractament actiu. Cal esmentar que l'anàlisi es féu amb intenció de tractar, això suposa que d'uns 23 fins a 25 pacients per a cada grup va rebre un tractament diferent de l'assignat, aquest fet podria interferir en el cas que aquests pacients fossin els que presenten un millor control de la malaltia en estar en un grup diferent de tractament. Cal considerar, però, que no es fa referència a la progressió bioquímica en cap dels dos grups de pacients i que només al voltant del 25% dels pacients en cada grup foren diagnosticats gràcies a l'elevació d'un PSA de control. Al voltant del 30% dels pacients en cada grup presenta un índex de Gleason superior a 7.

Aquest darrer estudi ens és d'utilitat per a assenyalar, novament, que en pacients d'edat avançada i amb marcats factors de mal pronòstic, com en la nostra població d'estudi o la del grup esmentat, la supervivència total seria limitada per avaluar l'eficàcia del tractament, donat els riscos competitius, i probablement *la supervivència específica seria molt més útil*. En aquest mateix sentit Aus²⁹⁵ en 319 pacients en els quals només es va fer seguiment expectant va trobar una mortalitat atribuïda a la malaltia del 62%. Malgrat que la mortalitat causa específica és baixa en la nostra sèrie 2,7%, el càncer de pròstata ha estat considerat la segona causa de mort en homes als EEUU. En el nostre medi, segons el "Pla director d'oncologia a Catalunya 2001-2004", en l'any 1996, era la quarta causa de mort per neoplàsia. El diagnòstic de la malaltia en una fase avançada,

amb una alta prevalença i dins d'un increment de l'esperança de vida d'aquella població, podria produir un increment en la mortalitat específica si malgrat l'edat del pacient no es tracta de manera adient. Mentre que podria disminuir amb la detecció precoç que augmentaria la prevalença per augment d'estadis inicials. És evident que d'aquest pacients caldria seleccionar els que es beneficiarien de tractament més o menys agressius. A partir d'aquí entraria en valoració un altre factor de major importància que l'edat, com seria la toxicitat associada al tractament administrat. I que s'hauria de posar en l'altre cantó de la balança en relació a l'efectivitat del tractament.

En el present estudi l'analitzar l'edat com una variable continua i comparar les mitjanes dels grups que no presenten toxicitat en front dels que si ho fan, les mitjanes d'edat no difereixen de forma significativa excepte pel grup de RDT radical en el que la mitjana d'edat dels pacients sense toxicitat és superior a la dels que presenten toxicitat graus III-IV. És evident que la diferència en el nombre de pacients per grup de toxicitat influencia l'anàlisi i de fet la dispersió en els grups menys nombrosos és superior. Un dels factors a considerar en l'avaluació d'esdeveniments que varien amb el temps és el seguiment dels pacients. Aquest seguiment podria variar en funció de l'edat i la presència de patologies associades, que s'ha presentat com un factor significatiu per la supervivència dels pacients. De totes formes no s'observa una correlació lineal entre l'edat i el seguiment (Gràfica 3), ni tampoc hi ha diferències en la mortalitat segons l'edat dels pacients en el present estudi, o sia que la pèrdua de pacients no variaria en funció de l'edat dins d'aquest grup. Però en separar els pacients segons el tipus de RDT, s'observa una tendència no significativa per una major mortalitat en el grup radical, sense oblidar que aquest presenta una mitjana d'edat superior, encara que la diferència en nombre de pacients podria tenir un efecte distorsionador .

Així, Thompson²⁹⁶, en una revisió de 12.501 articles des de 1955 fins 1992, feu un anàlisi de les sèries que informaven de l'edat dels pacients i de la toxicitat associada als tractaments locals com RDT externa, braquiteràpia i prostatectomia radical. Malgrat un increment progressiu en l'edat dels pacients, *trobà una reducció de la morbiditat des de 1960 fins 1990*. Cal considerar un possible biaix en la publicació dels articles anomenats positius o que publiquen només els millors resultats. D'altra banda s'ha de dir que l'edat

ha estat qüestionada com factor pronòstic per la toxicitat en la irradiació de la pelvis. Alteracions dels teixits, secundaris a l'envelliment, i malalties pròpies d'edats avançades, conjuntament amb el deteriorament dels mecanismes de reparació, serien els causants d'una pitjor tolerància en aquests pacients. En un estudi sobre toxicitat rectal tardana amb radioteràpia externa conformada de Skwarchuk²⁹⁷, l'edat fou un factor de significat pronòstic per la toxicitat rectal grau II i superior (sagnat vs. no sagnat) en estudiar-la com una variable contínua. Els pacients amb sagnat rectal tendien a ser més grans que els que no la presentaven. Aquest fet contrastava amb un altre estudi, que referia que la toxicitat aguda per sota dels 60 anys era inferior que la de pacients més grans, però pel contrari no s'objectivava aquest fet en relació a la toxicitat digestiva tardana²¹⁵. Recentment Eifel²³³, en 3.489 pacients irradiades (98% amb energies de 18-25 MV) a nivell pelvià per una neoplàsia de cèrvix FIGO I-II (1960-1994) trobà *un risc incrementat de toxicitat intestinal en pacients fumadores*. Les complicacions considerades foren les que varen durar més de 3 mesos, precisaren ingrés hospitalari, cirurgia o mort secundària. Amb una mediana de seguiment de 85 mesos les dosis rebudes a nivell de la pelvis foren de 45-50 Gy i un 94 % d'elles feren també braquiteràpia. L'edat en aquest estudi no va presentar un increment significatiu de la toxicitat. En l'estudi multivariant l'edat igual o superior a 60 anys presentava un increment en el risc de toxicitat rectal d'1,39, encara que no era significatiu ($p=0,1$). La dosi superior a 50 Gy a nivell central de la pelvis suposava un increment significatiu a nivell de toxicitat rectal, intestinal i urològica, també la dissecció ganglionar transperitoneal feu un augment significatiu de la toxicitat intestinal en l'estudi multivariant. En aquest sentit l'estudi retrospectiu de Jerezek-Fossa²⁹⁸ en 317 dones irradiades per un tumor endometrial mostrava un efecte de la dosi i la dosi per fracció en l'anàlisi multivariant, mentre que l'edat només el tenia en l'univariant. També Greskovich²⁹⁹, en 289 pacients tractats per un càncer prostàtic, segons tècniques en 2 dimensions, mediana de dosi de 64 Gy i una mediana de seguiment de 29 mesos, no va trobar diferències significatives de toxicitat segons l'edat entre pacients de menys o igual a 68 anys i superior, encara que en els de més edat eren lleugerament superiors.

Centrant-nos ara en la localització prostàtica i específicament en la discussió dels nostres resultats trobem que les *toxicitats agudes, subagudes, les tardanes expressades*

de forma actuarial als 2 i 5 anys, avaluades segons interval de temps fins a al primera presentació o en el darrer control, tant per a la irradiació radical com per a la postoperatoria, *són en la seva immensa majoria inferiors o iguals a dos*. En funció també del tipus de radioteràpia s'esdevé un lleuger increment, no significatiu, en aquells que fan irradiació postoperatoria, com si la probable morbiditat de la cirurgia i la radioteràpia posterior sumessin els seus efectes, com sembla més evident en la toxicitat urològica urinària tardana grau IV, avaluada als 2 i 5 anys en el grup radical (0,83%) en relació al postoperatori (5,56%). Encara que aquesta observació no sigui estadísticament significativa és raonable especular que la intensificació del tractament pot ocasionar una major toxicitat urològica tardana.

Així en el registre de la mateixa toxicitat, en aquest cas, en el darrer control, si tenim a més en compte la toxicitat tardana grau III, mostra als 5 anys un lleuger augment malgrat l'activitat positiva dels tractaments simptomàtics emprats per a corregir-ho. Malgrat que en l'estudi univariant de la toxicitat urològica grau II-IV, es relaciona amb algun factor pronòstic com la toxicitat urològica aguda prèvia aquesta correlació no s'estén en l'anàlisi multivariant, en cap dels subgrups de radical o postoperatori .

En el grup radical, l'antecedent de RTU suposa un increment en la toxicitat urinària tardana, però que en cap cas fou greu. Cal esmentar que l'interval de temps de la RTU fins la RDT fou molt superior al recomanat per evitar possibles estenosis uretrals (4-6 setmanes post-RTU), de fet cap de les toxicitats presentades va superar el grau II. En aquest sentit, Greskovich ²⁹⁹, va trobar un increment significatiu de l'estenosi uretal en pacients sotmesos a RTU prèvia, tot i que la mitjana de dosi administrada és inferior a la de la nostra sèrie. Com en aquest estudi la *RTU suposa un increment de la toxicitat tardana* només en 13 pacients. Probablement la manifestació de símptomes urològics previs al diagnòstic de la malaltia condicionen la presència de toxicitat en aquest nivell. Cal recordar que un dels criteris per desaconsellar la braquiteràpia prostàtica, és la simptomatologia urinària prèvia, donat que la inflamació que suposa el tractament local augmenta el risc de toxicitat.

La recollida de dades respecte a la toxicitat, com comenta Wachter²²², és subjectiva i respon als símptomes presentats i referits pel pacient i a més interpretats pel metge que els avalua. En el present estudi, l'avaluació de la toxicitat ha estat realitzada clínicament per un únic professional, fet generador de biaixos, però al mateix temps donaria una menor dispersió de les puntuacions assignades a cada pacient. L'estudi endoscòpic que presenta Wachter revela la presència de lesions en mucosa rectal en pacients totalment asimptomàtics. Aquesta observació és freqüent en altres localitzacions irradiades, com la mucosa oral en pacients tractats per una neoplàsia de cavitat oral o laringe, i també a nivell cutani.

És evident que un estudi anatomopatològic aportaria més informació sobre els canvis tissulars produïts, però el mateix autor ja va referir la poca disposició de pacients asimptomàtics a realitzar-se una prova invasiva com l'endoscòpia rectal, a més d'evitar la gènesi de complicacions locals com fistules, després de la biòpsia de mucosa rectal. Com també ja s'ha esmentat a la introducció, un estudi²⁰⁷ comparatiu a nivell histopatològic entre 20 rates velles i joves irradiades a dosi única de 22 i 39 Gy no va mostrar diferències significatives segons l'edat. Però si va observar una tendència a un augment en la ulceració, oclusió vascular i hiperplàsia de la mucosa amb ella.

En relació a la *toxicitat digestiva aguda* destaca un predomini del *grau II*, amb major prevalença al grup radical (90,95%) respecte al postoperatori (77%). Aquest grau de toxicitat *també és el predominant pels efectes digestius tardans*, però en el seguiment actuarial als 2 i 5 anys no va superar en cap cas el 20%, o el que és el mateix que el 80% dels pacients no han presentat en cap cas toxicitat digestiva igual o superior a II. Aquests resultats són gairebé idèntics als de Dearnaley³⁰⁰, tot i que aquest autor va emprar dosis relativament baixes, que trobà una probabilitat actuarial als 5 anys d'estar lliure de toxicitat digestiva (proctitis) grau II o superior de 0,82 en radioteràpia convencional administrant una dosi de 64 Gy a 2 Gy per fracció en 114 pacients amb una mediana de seguiment de 44,4 mesos. Un 15% dels pacients d'aquest grup presentaren toxicitat tardana digestiva grau II o superior als 2 anys, mentre que només un 5% la va patir en el grup de RDT conformada. No va trobar diferències per la toxicitat urològica als 2 anys amb un 20 i 23% en toxicitat urològica tardana per RDT

conformada i convencional respectivament. La toxicitat urològica tardana de la nostra sèrie als dos anys, superior o igual a II, és del 8,3%, però en canvi la toxicitat digestiva és visiblement superior 13,41%.

Storey³⁰¹ va realitzar un assaig per comparar els efectes aguts i tardans de la RDT en escalar la dosi de 70 fins 78 Gy, fent aquest increment de la dosi amb RDT conformada i simulació 3-D. Va avaluar les toxicitats urinàries i digestives aguda i tardana en 189 pacients diagnosticats de neoplàsia prostàtica estadis T1b-T3 amb seguiment mínim de 2 anys. La RDT fou administrada en els dos grups amb una tècnica convencional de 4 camps en capsa (camps d'11 per 11 cm) fins 46 Gy i continuant amb una reducció (2 cm en l'amplada del camp AP-PA i també 2 cm en la dimensió longitudinal) amb 4 camps fins 70 Gy. En la branca de RDT conformada continuà fins 78 Gy amb 6 camps conformats. Les medianes d'edat eren de 68 i 69 anys per ambdós grups. La toxicitat aguda més freqüent fou de grau I i II, tant a nivell de bufeta com rectal, sense diferències entre les dues branques. La toxicitat tardana urològica grau II o superior, avaluada amb el mètode de Kaplan i Meier als 5 anys, mostrava un percentatge del 20 i 9% pel grup convencional i conformat respectivament. La toxicitat rectal, avaluada de la mateixa forma arribà a 14 i 21% per cadascun dels grups. Entre els dos grups no s'observaren diferències significatives. Una observació important és que quan el volum rectal inclòs en la isodosi de 70 Gy era del 25% o menys, la toxicitat rectal als 5 anys grau II-III fou de 13% en contra del 37% quan el volum inclòs en la isodosi de 70 Gy era superior al 25%. No avalua cap altre factor pronòstic per a la toxicitat i no refereix cap influència de l'edat. També, com en el cas de la publicació anterior, en aquest cas emprant dosis semblants a les nostres, els resultats de toxicitat tardana urològica i digestiva són equivalents.

Perez³⁰² en un estudi no aleatoritzat comparant 146 pacients amb RDT conformada amb planificació 3-D vs. radioteràpia estàndard rotacional en 131 pacients amb un seguiment mig de 3 anys (interval d'1 a 6), va trobar com factors pronòstic per la recidiva bioquímica en l'anàlisi multivariant el PSA del diagnòstic, el PSA nadir i el tipus de radioteràpia. Respecte a la toxicitat aguda no va trobar diferències entre les dos tècniques anant de 18 fins a 27% per toxicitat aguda urinària grau II i 5% grau III. Però

la toxicitat digestiva grau II, si fou diferent essent de 3-5% en el grup de 3-D i de 8-19% en el grup de radioteràpia estàndard. La toxicitat digestiva grau III (greu) si fou comparable en els dos grups assolint un 2%. En la nostra sèrie la toxicitat urològica aguda grau II, tant en el grup de RDT radical com postoperatoria, sobrepassa el 80%. Mentre que la toxicitat digestiva aguda grau II fou del 90,9% pel grup radical i de 77% pel grup postoperatori. Aquest fet està possiblement influït per la diferència entre la mida del camp pelvià en el grup radical que és superior. A més en la sèrie de Perez només 29 pacients en el grup de tractament estàndard van realitzar tractament sobre la pelvis. La diferència en la toxicitat també està influïda perquè l'escala de recollida emprada no és la de la RTOG.

La toxicitat aguda moderada que precisa tractament mèdic en la radioteràpia convencional es situa al voltant del 60% segons Soffen³⁰³, un 20 % per sota de la obtinguda en el nostre cas, encara que les dosis són superiors i la major part del nostres pacients havien realitzat hormonoteràpia neoadjuvant. En l'anàlisi de 1020 pacients dins d'estudis de la RTOG, Lawton³⁰⁴, refereix un 7,3% d'incidència d'efectes urològics tardans que malmeten la qualitat de vida del pacient o que requereixen tractament quirúrgic menor. Només un 0,5% d'ells precisaren una cirurgia major. La incidència de toxicitat digestiva tardana que precisa intervenció mínima fou de 2,1% i un 1,1% va requerir cirurgia major. La incidència d'obstrucció o perforació intestinal fou del 0,6%. A més s'atribuí la mort a la RDT en un 0,2 %. La toxicitat tardana digestiva graus II-III fou del 8% en el grup estàndard versus 2% en el grup 3-D. La cistitis greu i l'estenosi uretral estaven al voltant del 1% en ambdós grups. Aquests valors no estan expressats de forma actuarial, tot i que el citat article no es comenta en quin moment està avaluada la toxicitat, però els valors són semblants als obtinguts en la nostra sèrie en el darrer control, essent inferior a 10% per grau II i al voltant de l'1% per grau III. L'estenosi uretral en la nostra sèrie fou classificada com toxicitat grau IV de la RTOG.

Schultheiss²¹⁵ també va trobar un increment de la toxicitat tardana en utilitzar les tècniques convencional versus la planificació 3-D. Però a més tractar els ganglis limfàtics pelvians, ser diabètic o realitzar hormonoteràpia prèvia a la RDT foren altres factors que incrementaren la toxicitat.

A més de les semblances en els resultats de les toxicitats urològiques i digestives dels diferents treballs esmentats, tot i que en ocasions han estat recollits amb una altra escala en el nostre estudi s'assenyala un fet que no s'ha esmentat anteriorment i és que en l'anàlisi multivariant de tot el grup es troba com a factor pronòstic de toxicitat digestiva grau II-IV, el major grau de la toxicitat digestiva aguda assolida. Factor que es manté en el subgrup de radioteràpia radical, aquest efecte seqüencial de la toxicitat ha estat descrit per Schultheiss²¹⁵ en la toxicitat urològica.

També la forma d'informar de la toxicitat tardana ha estat qüestionada. No sembla que hi hagi un consens en el mètode per quantificar la incidència de les complicacions tardanes^{305, 306}. La presentació de la toxicitat en dos moments del seguiment, és a dir en el moment (temps) en què succeeix i la que té el pacient en el darrer control permet observar variacions. En aquest sentit s'observa una disminució de la probabilitat de toxicitat en el darrer control.

Hi ha dos possibles explicacions per aquest fet: la realització de tractaments simptomàtics pot influir a més d'una possible acceptació de la toxicitat que alhora d'avaluar donaria una puntuació inferior portant-nos a pensar en una possible millora. I per altre banda es produeix una ampliació de l'interval de temps considerat, o sia que el pacient que té el darrer control als 5 anys només registra la toxicitat en aquell moment sense considerar la presentada de forma incident i que pot ser succeï als 2 anys. Així la toxicitat als 2 anys podria ser molt inferior. A mesura que avança l'interval de seguiment hi ha una disminució del nombre de pacients. Aquest fet faria poc representatiu expressar la toxicitat en funció de la que es presenta de forma inicial, doncs assumiríem que el risc o probabilitat de presentar-la en un temps llunyà és igual pels pacients que són perduts de seguiment en un interval de temps anterior a l'avaluat. En el mateix sentit caldria pensar que en pacients amb seguiment llarg i si l'esdeveniment és considerat en el darrer control, avaluar la probabilitat en un interval de temps curt portaria a infravalorar la seva presentació.

Com explica Caplan el mètode actuarial pot sobrevalorar la incidència i no té en consideració la temporalitat de l'esdeveniment³⁰⁷. Expressar la toxicitat en forma de freqüències però infravaloraria el risc sobretot en malalties amb mal pronòstic³⁰⁵ o també amb temps de seguiment diferent. Així si bé la freqüència de toxicitat grau II-IV als 2 anys i la actuarial en el mateix temps són semblants i estan al voltant del 10% tant per la urològica (Taula 72 i Gràfica 41) com digestiva (Taula 76 i Gràfica 53), a mesura que queden menys pacients en seguiment la toxicitat per freqüències disminueix mentre que l'actuarial s'incrementa.

En la present sèrie amb una mediana de seguiment de 41,8 mesos s'observa una toxicitat urològica II-IV de 16,9% (Taula 74) si considerem la toxicitat més alta, però en el darrer control aquestos percentatges baixen al 7,6% (Taula 71). El mateix succeeix amb la toxicitat digestiva II-IV amb 16,4 (Taula 78) i 6% (Taula 75). En presentar els resultats de forma actuarial i donat que és una probabilitat condicionada, als 5 anys si considerem la toxicitat més alta en el primer moment de la presentació a nivell urològic tenim un 21% però considerant el darrer control passa al 16%. Per la toxicitat digestiva II-IV canvia de 19,16 a 9,6% als 5 anys.

Quan es considera la toxicitat combinada urològica i/o digestiva graus II-IV veiem un 33% als 5 anys si tenim present la primera presentació i un 22% en el darrer control. Caldria considerar que hi ha una reducció de la toxicitat des de que es presenta fins el darrer control. Però també hem de tenir en compte que la toxicitat s'ha registrat segons els símptomes presentats i no s'ha fet rectoscopies ni cistoscopies de forma sistemàtica, i per tant l'avaluació de la toxicitat per els símptomes presentats pot infravalorar la toxicitat real.

Una de les justificacions per a la utilització del mètode de Kaplan-Meier és la possibilitat d'una presentació progressiva de la toxicitat com diuen Pedersen³⁰⁸ i Jereczek-Fossa²⁹⁸ en la toxicitat digestiva en pacients amb tumors ginecològics.

A més un pacient pot presentar diferents graus de toxicitat durant el seguiment. Estem davant un problema de riscos competitiu. Una aproximació seria presentar les

prevalences per cada interval de temps a estudiar, ja que l'expressió en dades absolutes no tindria en compte el factor temps, tots els pacients no tindrien el mateix seguiment i per tant podrien tenir una toxicitat diferent, ja que insistim en la seva variabilitat en el temps. Pepe³⁰⁹ va proposar un mètode basat en la prevalència per expressar toxicitats, utilitzat per Eifel³¹⁰ en la toxicitat produïda per la RDT en càncer de cèrvix. Caplan^{306,307} en canvi, proposa expressar-la segons el risc acumulat i la probabilitat per incidència acumulada.

Quan s'observa el nombre de pacients amb toxicitat en el moment de presentar-la i en el darrer control n'hi ha una disminució important en incloure els que presenten toxicitat II i superior. La valoració diferent en dos temps, fa pensar també en un possible efecte de tractaments, una certa acceptació i augment de la tolerància a la toxicitat que faria en l'avaluació referir una millora simptomàtica.

Una primera aproximació a l'índex terapèutic podria ser conèixer la probabilitat de presentar toxicitat segons la recaiguda de la malaltia. Tot i que les diferències no són significatives, els pacients que recidiven presenten una probabilitat de toxicitat discretament inferior.

Si ens centrem en l'índex terapèutic, trobem que les probabilitats en què basem el seu càlcul no són diferents per l'edat (70 anys), ni tampoc si es distribueix en 4 grups de menor a major edat. En aquesta darrera distribució per grups d'edat s'observa una davallada en els pacients de 71 a 74 anys, respecte als altres grups, tant als 2 com als 5 anys, en la probabilitat de control bioquímic en el darrer seguiment ($p=0,0838$) i en la toxicitat combinada superior a grau II ($p=0,0379$). Podria afavorir aquest fet que el nombre de pacients és inferior en el grup de 71-74 anys i la mitjana de seguiment també és més curta diferint del primer grup de forma significativa.

La diferència d'edats per la toxicitat és evident però en l'anàlisi multivariant, només la dosi i l'edat mostren efecte sobre la toxicitat. Les dosis més altes reduirien l'interval lliure de toxicitat per un factor entre 0,18 i 0,86, mentre que l'edat més avançada suposaria una millora d'aquest interval per un factor entre 1,34 i 5,27. Aquestes dades

anirien a favor de la dosi com factor de toxicitat, però també anirien en contra de que l'augment de l'edat hagi de suposar un augment de la toxicitat.

Hi ha també un important factor a considerar, com referia Vicini³¹¹, el seguiment fa variar la probabilitat de recidiva, en el sentit de que a mesura que aquell augmenta també és més probable trobar recaigudes, si és que existeixen. Aquest fet seria també aplicable a la incidència de toxicitat. Quants més pacients tenen un seguiment més llarg serà més probable observar l'esdeveniment estudiat. Pot ser per aquestes consideracions podríem justificar l'efecte de l'índex terapèutic observat en la nostra sèrie. Doncs aquest es va reduint a mesura que passa el temps indicant un increment de la toxicitat o disminució del control de la malaltia amb l'augment del seguiment. Vicini recomana considerar només les dades quan la majoria dels pacients tinguin un seguiment superior al temps en que s'examina els resultats actuarials. Aquesta recomanació en la nostra sèrie si es compleix pels dos anys, però no als cinc, suposant per aquest motiu una valoració més imprecisa del que passaria amb un interval de seguiment més llarg.

En relació al tractament de la toxicitat s'han emprat sobre tot dues terapèutiques simptomàtiques la superòxid dismutassa (SOD) i la camera hiperbàrica. En referència al primer, només es va administrar a 7 pacients sense poder-ne avaluar d'una manera franca l'efectivitat positiva o no. En aquest sentit cal destacar un assaig aleatoritzat³¹² amb 486 pacients amb irradiació pelviana en què es comparava la toxicitat aguda i crònica al administrar orgoteina 8 mg per via intramuscular cada dia de tractament. La presència de toxicitat aguda o crònica tant digestiva com urològica fou significativament inferior en la branca amb el fàrmac, encara que no es fa esment del moment d'enregistrar la toxicitat tardana. Cap altre estudi ha mostrat aquest efecte protector, si bé darrerament Kanai³¹³ utilitzant teràpia gènica mostra que la transfecció de cèl·lules urotelials amb el gen de la SOD reduiria la cistitis ràdica.

Per altra banda l'oxigenoteràpia hiperbàrica s'utilitzà en 10 pacients amb resultats francament satisfactoris, especialment a nivell de les cistitis ràdica en consonància també dels resultats que en aquest sentit recull literatura existent en el tema. En aquest sentit cal destacar una sèrie de 40 pacients³¹⁴ amb cistitis hemorràgica, en els que

s'observà una millora clínica en més del 90%. L'oxigenoteràpia hiperbàrica també s'ha aplicat en proctitis ràdiques assolint un 50% de millora clínica³¹⁵

L'increment de les dosis suposa, com ja s'ha comentat, un augment del control bioquímic de la malaltia, però aquest increment suposaria una major morbiditat que es contraresta amb les tècniques de planificació basades en TC, simulació 3-D i modulació d'intensitat del feix de radiació.

Segons diversos treballs^{316, 317}, el *volum de teixit normal irradiat determinaria el desenvolupament de seqüeles*. En el present estudi l'efecte del volum, tot i que es calcula de forma més grollera que en una simulació per TC, s'observa sobretot en la toxicitat digestiva i de forma evident en el grup de radioteràpia radical, i en l'estudi multivariant per la toxicitat comuna (urològica i digestiva) superior o igual a grau II l'efecte del volum es manifesta com l'única variable amb significat pronòstic. Aquest efecte justifica les reduccions de volum per planificació amb dosimetria en 3 dimensions. El darrer any, Brundage³¹⁸ en una revisió sistemàtica de la literatura per a la cerca d'evidència sobre l'efectivitat, en termes de reducció de la toxicitat i control de la malaltia, utilitzant radioteràpia conformada amb simulació 3-D, conclou que cal utilitzar aquesta tècnica i les dosis adequades estarien entre 75-78 Gy per pacients amb risc mig (amb valors de PSA entre 10 i 20). Tres dels estudis seleccionats per aquest autor, que fan referència a la toxicitat tardana, són assaigs aleatoritzats. D'ells dos mostren una reducció significativa de la toxicitat tardana amb la radioteràpia conformada.

Uns aspectes no considerats en l'estudi, i que són d'una gran importància en la qualitat de vida dels pacients, són la toxicitat atribuïble a l'HT i l'estudi de la disfunció erectil. Aquests aspectes no eren considerats en la classificació de toxicitat utilitzada de la RTOG, tot i que en posteriors escales de toxicitat LENT/SOMA ja es considera. Certament la qualitat de vida és en l'actualitat un factor de decisió del tractament i és també un factor molt important en la malaltia localitzada, encara que aquest no és el cas dels nostres pacients. Però un dels avantatges del bloqueig hormonal curt seria una recuperació dels nivells de testosterona, amb una recuperació dels efectes secundaris de l'HT com són l'augment pes, la ginecomàstia i la mastodínia o les sufocacions, la

millora del desig sexual i recuperació parcial de la potència. Tot i així, en un estudi del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center a Nova York³¹⁹ amb 88 pacients que van rebre HT amb anàlegs i bicalutamida per un període de 6 mesos previ i durant la RDT (3-D), només el 65% dels pacients recuperaren uns nivells de testoterona i la mediana de temps per aquesta recuperació fou de 18,3 mesos.

En una recent revisió, Incrocci³²⁰ insisteix en la necessitat d'una recollida de dades prospectiva incloent aspectes concrets: desig i satisfacció sexual, existència d'ejaculació, freqüències d'erecció espontània i relacions sexuals, remarcant també que la definició de potència és sovint equívoca en estudi retrospectius. Segons aquest autor en l'estudi de la disfunció erectil per RDT cal considerar si el pacient és sexualment actiu, veure si té parella i si aquesta està interessada en l'activitat sexual, saber si existeix ejaculació precoç i també desig sexual. Tot i la importància de l'aspecte psicològic l'etiologia predominant en la disfunció erectil és vascular³²¹ per l'alteració del sistema arteriolar dels cossos cavernosos encara que d'altres factors hi podrien intervenir.

L'estudi de segones neoplàsies té interès per avaluar les possibles relacions entre elles així com l'estudi de factors etiològics comuns i també l'avaluació de l'efecte carcinogènic de diversos tractaments. A mesura que els pacients afectes de malalties neoplàsiques sobreviuen a la malaltia i al tractament, la incidència de nous tumors permet identificar poblacions de més risc. La recerca de tumors pulmonars en pacients fumadors i amb antecedents d'una neoplàsia de cap i coll, o de tumors ginecològics en pacients afectes per neoplàsia de mama és una pràctica clínica habitual.

En un estudi recent³²² del "Swedish Cancer Registry" dels casos diagnosticats des de 1958 fins 1996 s'observà un increment del risc de càncer de mama en un factor de 2 en els pacients amb càncer de pròstata. Però hi ha pocs estudis que documentin les segones neoplàsies en els pacients tractats per una neoplàsia de pròstata.

Movsas va trobar 31 pacients de 543 tractats al Fox Chase Cancer Center que feren una segona neoplàsia, la mateixa proporció que els pacients tractats amb cirurgia. Cinc dels

31 tenien la neoplàsia en el volum irradiat, 4 bufetes i 1 colon i només una leucèmia aguda mielocítica³²³.

Neugut³²⁴ estudià el nombre de segones neoplàsies en pacients irradiats (34.889) i intervinguts (106.872). Va trobar un increment del risc de neoplàsies de bufeta d'1,5 vegades i un augment de leucèmies en el grup irradiat. Així el risc de leucèmia (LMA, leucèmia mieloide aguda) atribuïda a la radioteràpia era del 0,1%.

En la nostra sèrie hi ha 3 neoplàsies hematològiques (0,02 %), amb posterioritat a la RDT, 2 mielomes i una leucèmia. Que si fossin considerats tots com radioinduits, encara estaria per sota del percentatge esmentat per Neugut, encara que caldria més seguiment dels pacients per veure si augmenta.

Segons Gershkevitch³²⁵ la millor planificació amb radioteràpia conformada dona una mitjana de dosi de 3,5 Gy al moll d'os pelvià i es pot associar a un risc de leucèmia de 0,1-0,2% arribant a 0,3% amb dosis superiors. Jonhstone³²⁶ en 150 pacients irradiats amb finalitat radical i una mediana de seguiment de 10 anys, va recollir 51 segones neoplàsies en 43 pacients (28%). Suposant un augment en la freqüència de limfomes, tumors rectals i de bufeta com tumors diagnosticats concurrentment al tumor prostàtic. Només dos sarcomes foren diagnosticats en aquest estudi, un en el camp pelvià i l'altre proper a ell. Així doncs, *les lesions radioinduides presenten una freqüència baixa* probablement per l'edat dels pacients i la presència de patologies associades que reduïrien l'interval de temps fins a la mort. Aquest estudi també comparà la freqüència de segones neoplàsies abans i després de la RDT, sense observar-ne diferències, com succeeix en la nostra sèrie. En aquesta, 9 pacients foren diagnosticats prèviament d'un altre tumor primari (4,9%), mentre que 11 el presentaren amb posterioritat (6%). Les diferències d'edat entre els dos grups no són significatives. La freqüència total de segones neoplàsies és inferior en aquest estudi, 12% versus un 28% en l'estudi de Jonhstone, però cal tenir en compte la diferència en el seguiment.

La probabilitat d'aparició de sarcomes radioinduits està entre el 0,03 i 0,8%³²⁷, però la mediana de temps estimat és de 12,8 anys (3,5 fins 33 anys). Generalment els pacients

que fan RDT per un tumor prostàtic tenen una edat avançada, McKenzie³²⁸ presenta tres casos d'osteosarcoma en el camp d'irradiació als 8, 15 i 16 anys després dels tractament en pacients de 59 i 66 anys. Coneguda la baixa incidència d'aquest tipus de tumor en pacients irradiats, en el nostre cas, caldria poder realitzar un seguiment més llarg, fet que sembla poc probable per la mitjana d'edat dels nostres pacients, per poder-ne detectar cap.

Les dades obtingudes d'aquesta sèrie, encara que limitada sobretot pel nombre de pacients, permetran comparar la toxicitat amb els pacients planificats en 3-D, tècnica que s'introduí més recentment en el nostre medi. La manca d'un nombre suficient de pacients per un estudi descriptiu fa difícilment extrapolable els resultats obtinguts, però té valor en la mesura en que s'ha realitzat de forma tècnicament homogènia en un únic centre i un mateix equip humà.

L'activitat mèdica, com ens recorda el jurament Hipocràtic, ha de basar-se en el principi de no maleficència. De totes maneres, l'oncologia en general és una especialitat que genera força iatrogènia. Aquesta s'accepta en la mesura en que els beneficis en termes de salut es consideren superiors als efectes adversos. Tots els pacients estan sotmesos a un risc, risc que des de la professió mèdica hem de minimitzar. Sovint aquests riscos no són ben coneguts. Tot i així demanem abans d'un tractament un consentiment informat, en ell es comunica una incertesa de que el tractament sigui eficaç i no tòxic. El tractament finalment és ofert com una possibilitat de benefici no garantida.

La recollida de dades respecte a la toxicitat és imprescindible per avançar en medicina. Però la qualitat de les dades que recollim són adequades? Tenen una qualitat acceptable? Segons Trotti³²⁹ els assaigs tant de la RTOG com EORTC, donen informació dels efectes aguts, però pocs la donen dels efectes tardans a més de 2-3 anys, i la variabilitat en el mètode, graus i anàlisi no permet treure unes conclusions vàlides dels riscos³³⁰, així les dades dels efectes tardans són inacceptablement insuficients.

La descripció dels efectes secundaris tardans precisa una unificació dels criteris de la seva valoració, però també un seguiment acurat dels pacients que sovint no és possible

per restriccions en les visites de control posttractament. Sovint la toxicitat no és registrada en les històries clíniques i això es reflexa en els estudis retrospectius concloent amb la importància d'un registre acurat de la toxicitat²⁶¹.

Com metges tenim la responsabilitat i el deure d'aprofundir en el coneixement dels tractaments administrats i llurs efectes secundaris per poder arribar a trobar-hi tractaments adients.

CONCLUSIONS

7. Conclusions.

1. En aquesta sèrie de pacients diagnosticats de neoplàsia prostàtica i tractats amb radioteràpia seguint una planificació 2-D, s'observa que la toxicitat tardana grau II és la més freqüent i que el registre prospectiu de la toxicitat posa de manifest un increment gradual de la morbiditat en els dos primers anys, arribant al voltant del 15%, mentre que als 5 anys assoleix un 20% tant per la toxicitat urològica com digestiva grau II o superior.
2. L'índex terapèutic, pren valors inferiors a 1, però presenta una variabilitat segons el temps de seguiment. S'observa un augment de l'índex en incrementar el temps de seguiment en funció de la presència de recidiva i l'aparició de la toxicitat.
3. No s'observen diferències significatives entre la toxicitat i el control de la malaltia entre els pacients d'edats inferiors o superiors a 70 anys.
4. La dosi de 70 Gy o més té un impacte en la toxicitat digestiva de tot el grup. I en relació a la toxicitat combinada digestiva i/o urològica, en el darrer control, mostra també un efecte el volum de la reducció o sobreimpressió. Si s'observa però, que la toxicitat digestiva aguda té un efecte seqüencial o pronòstic en el grup general i el radical en relació a la toxicitat tardana.
5. La presència de malalties associades i el tractament combinat amb HT no influeixen en la toxicitat radioinduída. Mentre que l'antecedent de RTU en pacients tractats amb RDT radical presenta un increment de la toxicitat urològica tardana.

BIBLIOGRAFIA

8. Bibliografia

- ¹ Isaacs JT, Coffey DS. Etiology and disease process of benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 1989;2:33-50.
- ² Verhagen AP, Ramaekers FC, Aadlers TW, Schaafsma HE, Debruyne FM, Schalken JA. Colocalization of basal and luminal cell-type cytokeratins in human prostate cancer. *Cancer Res* 1992;52:6182-6187.
- ³ Isaacs JT, Lundmo PI, Berges R, Martikainen P, Kyprianou N, English HF. Androgen regulation of programmed cell death of normal and malignant prostatic cells. *J Androl* 1992;13:457-468.
- ⁴ Chung LW. Implication of stromal-epithelial interaction in human prostate cancer growth: progression and differentiation. *Semin Cancer Biol* 1993;4(3):183-192.
- ⁵ Wick G, Jansen-Dürr P, Berger P, Blasko I, Grubeck-Loebenstien B. Diseases of aging. *Vaccine* 2000;18:1567-1583.
- ⁶ Hermann M, Berger P. Aging of the male endocrine system . *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 1999;139:89-122.
- ⁷ McConnell JD, Bruskewitz R, Walsh P, Andriole G, Lieber M, Holtgrewe HL, Alberten P, Roehrborn CG, Nickel JC, Wang DZ, Taylor AM, Waldstreicher J. The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 1998;338(9):557-563.
- ⁸ Carter HB, Piantadosi S, Isaacs JT. Clinical evidence for and implications of the multistep development of prostate cancer. *J Urol* 1990;143(4):742-746.
- ⁹ Carter BS, Carter HB, Issacs JT. Epidemiologic evidence regarding predisposing factors to prostate cancer. *Prostate* 1990;16(3):187-197.

¹⁰ Taylor JA. Epidemiologic evidence of genetic susceptibility to cancer. *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1990;26(1):113-127.

¹¹ Spitz MR, Currier RD, Fueger JJ, Babaian RJ, Newell GR. Familial patterns of prostate cancer: a case-control analysis. *J Urol* 1991; 146(5):1305-1307.

¹² Cannon L, Bishop DT, Skolnick M, Hunt S, Lyon JL, Smart CR. Genetic epidemiology of prostate cancer in the Utah Mormon genealogy. *Cancer Surv* 1982;1:47-69.

¹³ Steinberg GD, Carter BS, Beaty TH, Childs B, Walsh PC. Family history and the risk of prostate cancer. *Prostate* 1990; 17(1): 337-347.

¹⁴ Carter BS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Walsh PC. Mendelian inheritance of familial prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89(8):3367-3371.

¹⁵ Damber L, Gronberg H, Damber JE. Familial prostate cancer and possible associated malignancies: nation-wide register cohort study in Sweden. *Int J Cancer* 1998; 78(3):293-297.

¹⁶ Struwing JP, Hartge P, Wacholder S, Baker SM, Berlin M, McAdams M, Timmerman MM, Brody LC, Tucker MA. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA 1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. *N Eng J Med* 1997;336(20):1401-1408.

¹⁷ Scardino PT, Weaver R, Hudson MA. Early detection of prostate cancer. *Hum Pathol* 1992; 23(3):211-222.

¹⁸ Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA. Cancer Statistics, 1996. *CA Cancer J Clin* 1996; 46 (1):5-27.

¹⁹ Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1998. *CA Cancer J Clin* 1998; 48 (1): 6-29.

²⁰ Mettlin CJ, Murphy GP. Why is the prostate cancer death rate declining in the United States? *Cancer* 1998; 82(2):249-51.

²¹ Wingo PA, Tong T, Bolden S. Cancer Statistics 1995. *CA Cancer J Clin* 1995; 45(1):8-30.

²² Ferlay J, Black RJ, Pisani P, Valdivieso MT, Parkin DM. EUCAN-90: Cancer in European Union. IARC Cancer Base n°1. Lyon. International Agency for Research on Cancer 1996.

²³ Vercelli M, Quaglia A, Marani E, Parodi S. Prostate cancer incidence and mortality trends among elderly and adult Europeans. *Crit Rev Oncol Hematol* 2000; 35(2):133-144.

²⁴ Giovannucci E, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Ascherio A, Chute CC, Willett WC. A prospective study of dietary fat and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85(19):1571-1579.

²⁵ Mettlin C. Recent developments in the epidemiology of prostate cancer. *Eur J Cancer* 1997; 33(3):340-347.

²⁶ Krongrad A, Lai H, Lamm SH, Lai S. Mortality in prostate cancer. *J Urol* 1996; 156(3):1084-1091.

²⁷ Mettlin C. Changes in patterns of prostate cancer care in the United States: results of the American College of Surgeons Commission on Cancer Study, 1974-1993. *Prostate* 1997; 32(3): 221-226.

-
- ²⁸ Whittemore AS, Kolonel LN, Wu AH, John EM, Gallagher PH, Howe GR, Burch JD, Hankin J, Dreon DM, West DW. Prostate cancer in relation to diet, physical activity and body size in blacks, whites and Asians in the United States and Canada. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87(9):652-661.
- ²⁹ Adlercreutz H, Markkanen H, Watanabe S. Plasma concentrations of phyto-estrogens in Japanese men. *Lancet* 1993;342(8881):1209-1210.
- ³⁰ Fotsis T, Pepper M, Adlercreutz H, Fleischmann G, Hase T, Montesano R, Schweigerer L. Genistein, a dietary-derived inhibitor of in vitro angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90(7):2690-2694.
- ³¹ Vera JC, Reyes AM, Carcamo JG, Velasquez FV, Rivas CI, Zhang RH, Strobel P, Iribarren R, Sher HI, Slebe JC. Genistein is a natural inhibitor of hexose and dehydroascorbic acid transport through the glucose transporter, GLUT1. *J Biol Chem* 1996;271(15):8719-8724.
- ³² Plà director d'oncologia a Catalunya 2001-2004. Generalitat de Catalunya. Departament de Sanitat i Seguretat Social.
- ³³ Chodak GW, Thisted RA, Gerber GS, Johansson JE, Adolfsson J, Jones GW, Chisholm GD, Moskovitz B, Livne PM, Warner J. Results of conservative management of clinically localised prostate cancer. *N Eng J Med* , 1994; 330(4): 242-248.
- ³⁴ Yatani R, Chigusa I, Akazaki K, Stemmermann GN, Wesh RA Correa P. Geographic pathology of latent prostatic carcinoma. *Int J Cancer* 1982; 29(6): 611-616.
- ³⁵ Sakr WA, Hans GP, Cassin BF, Pontes ES, Crisman JD . The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients. *J Urol* 1993 150(2):379-385.

-
- ³⁶ Pienta KJ, Esper PS. Risk factors for prostate cancer. *Ann Intern Med* 1993; 118(10):793-803.
- ³⁷ Whitmore WF Jr, Warner JA, Thompson IM: Expectant management of localized prostatic cancer. *Cancer* 1991;67(4):1091-1096.
- ³⁸ Albertsen PC, Hanley JA, Gleason DF, Barry MJ. Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998; 280 (11):975-980.
- ³⁹ Epidemiological aspects. In: Kirby RS, Christmas TJ, Brawer MK: Prostate Cancer. London, England: Mosby, 1996, pp 23-32.
- ⁴⁰ Sandblom G, Dufmats M, Varenhorst E, Long-term survival in a Swedish population based cohort of men with prostate cancer. *Urology* 2000; 56(3):442-447.
- ⁴¹ Gronberg H, Isaacs SD, Smith JR, Carpten JD, Bova GS, Freije D, Xu J, Meyers DA, Collins FS. Characteristics of prostate cancer in families potentially linked to the hereditary prostate cancer 1 (HPC1) locus. *JAMA* 1997; 278(15):1251-1255.
- ⁴² Kupelian PA, Klein EA, Witte JS, Kupelian VA, Suh JH. Familial prostate cancer: a different disease? *J Urol* 1997 158(6): 2197-2201.
- ⁴³ Imperato-McGinley J, Gautier T, Zirinsky K, Hom T, Palomo O, Stein E, Vaughan ED, Markisz JA, Ramirez de Arellano E, Kazam E. Prostate visualization studies in males homozygous and heterozygous for 5alpha-reductase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1992, 75(4): 1022-1026.
- ⁴⁴ Isaacs JT. Hormonal balance and the risk of prostatic cancer. *J Cell Biochem* 1992, 16H(suppl): 107-108.

⁴⁵ Ries LAG, Miller BA, Hankey BF, et al., eds. SEER cancer statistics review, 1973-1991: tables and graphs. Bethesda: National Cancer Institute, 1994. (NIH publication No. 94-2789).

⁴⁶ Connell PP, Ignacio L, Haraf D, Awan AH, Halpern H, Abdalla I, Nautiyal J, Jani AB, Weichselbaum RR, Vijayakumar S. Equivalent racial outcome after conformal radiotherapy for prostate cancer: a single departmental experience. *J Clin Oncol* 2001; 19(1):54-61.

⁴⁷ Rose DP, Connolly JM: Dietary fat, fatty acids and prostate cancer. *Lipids* 1992; 27(10): 798-803.

⁴⁸ Haenszel W, Kurihara M: Studies of Japanese migrants, I: mortality from cancer and other disease among Japanese in United States. *J Natl Cancer Inst* 1968; 40(1): 43-68.

⁴⁹ Shimizu H, Ross RK, Bernstein L, Yatani R, Henderson BE, Mack TM. Cancers of the prostate and breast among Japanese and white immigrants in Los Angeles County. *Br J Cancer* 1991 63(6):963-966.

⁵⁰ Wang Y, Corr JG, Thaler HT, Tao Y, Fair WR, Heston WD. Decreased growth of established human prostate LNCaP tumors in nude mice fed a low-fat diet. *J Natl Cancer Inst* 1995;87(19):1456-1462.

⁵¹ Connolly JM, Coleman M, Rose DP. Effects of dietary fatty acids on DU145 human prostate cancer cell growth in athymic nude mice. *Nutr Cancer* 1997; 29(2): 114-119.

⁵² Zhou JR, Blackburn GL. Bridging animal and human studies: what are the missing segments in dietary fat and prostate cancer? *Am J Clin Nutr* 1997; 66(suppl): 1572-1580.

⁵³ Optenberg SA, Thompson IM, Friedrichs P, Wojcik B, Stein CR, Kramer B. Race, treatment, and long-term survival from prostate cancer in an equal-access medical care delivery system. *JAMA* 1995; 274(20):1599-1605.

⁵⁴ Rose DP, Boyar AP, Wynder EL. International comparisons of mortality rates for cancer of the breast, ovary, prostate, and colon, and per capita food consumption. *Cancer* 1986; 58(11): 2363-2371.

⁵⁵ Bairati I, Meyer F, Fradet Y, Moore L. Dietary fat and advanced prostate cancer. *J Urol* 1998; 159(4): 1271-1275.

⁵⁶ Cole P, Rodu B. Declining cancer mortality in the United States. *Cancer* 1996; 78(10):2045-2048.

⁵⁷ Wynder EL, Cohen LA. Correlating nutrition to recent cancer mortality statistics. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89(4): 324.

⁵⁸ Hamalainen E, Adlercreutz H, Puska P, Pietinen P. Diet and serum sex hormones in healthy men. *J Steroid Biochem* 1984;20(1): 459-464.

⁵⁹ Rose DP, Connolly JM. Effects of fatty acids and eicosanoid synthesis inhibitors on the growth of two human prostate cancer cell lines. *Prostate* 1991;18(3): 243-254.

⁶⁰ Kondo Y, Homma Y, Aso Y, Kakizoe T. Promotional effect of two-generation exposure to a high-fat diet on prostate carcinogenesis in ACI/Seg rats. *Cancer Res* 1994; 54(23): 6129-6132.

⁶¹ Shike M, Latkany L, Riedel E, Fleisher M, Schatzkin A, Lanza E, Corle D, Begg CB. Lack of effect of a low-fat diet, high-fruit,-vegetable, and -fiber diet on serum prostate-specific antigen of men without prostate cancer: results for a randomized trial. *J Clin Oncol* 2002; 20 (17):3592-3598.

⁶² Kristal AR, Cohen JH, Qu P, Stanford JL. Associations of energy, fat, calcium, and vitamin D with prostate cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11 (8):719-725.

⁶³ Ripoll EA, Rama BN, Webber MM. Vitamin E enhances the chemotherapeutic effects of adriamycin on human prostatic carcinoma cells in vitro. *J Urol* 1986, 136(2):529-531.

⁶⁴ Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol* 1974;111(1):58-64.

⁶⁵ Gleason DF. Histologic grading of prostate cancer: a perspective. *Hum Pathol* 1992; 23(3):273-279.

⁶⁶ Sanchez-Chapado M, Angulo JC, Ibarburen C, Aguado F, Ruiz A, Viano J, Garcia-Segura JM, Gonzalez- Esteban J, Rodriguez-Vallejo JM. *Eur Urol* 1997;32(2):140-149.

⁶⁷ Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Dodds KM, Coplen DE, Yuan JJ, Petros JA, Andriole GL. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med* 1991;324(17):1156–1161.

⁶⁸ Labrie F, Dupont A, Suburu R, Cusan L, Tremblay M, Gomez JL, Emond J. Serum prostate specific antigen as pre-screening test for prostate cancer. *J Urol* 1992;147 (3 Pt 2):846–851.

⁶⁹ Brawer MK, Chetner MP, Beatie J, Buchner DM, Vessella RL, Lange PH. Screening for prostatic carcinoma with prostate specific antigen. *J Urol* 1992;147(3 Pt 2):841–845.

⁷⁰ Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Basler JW. Detection of organ-confined prostate cancer is increased through prostate-specific antigen-based screening. *JAMA* 1993; 270(8):948–954.

⁷¹ Stenman UH, Hakama M, Knekt P, Basler JW. Serum concentrations of prostate specific antigen and its complex with alpha 1-antichymotrypsin before diagnosis of prostate cancer. *Lancet* 1994;344 (8937):1594–1598.

⁷² Gann PH, Hennekens CH, Stampfer MJ. A prospective evaluation of plasma prostate-specific antigen for detection of prostatic cancer. *JAMA* 1995; 273(4):289–294.

⁷³ Schroder FH, van dC-K, I, de Koning HJ, Vis AN, Hoedemaeker RF, Kranse R. Prostate cancer detection at low prostate specific antigen. *J Urol* 2000;163(3):806–812.

⁷⁴ Crawford ED, Leewansangtong S, Goktas S, Holthaus K, Baier M. Efficiency of prostate-specific antigen and digital rectal examination in screening, using 4.0 ng/ml and age-specific reference range as a cutoff for abnormal values. *Prostate* 1999; 38(4):296-302.

⁷⁵ Catalona WJ, Southwick PC, Slawin KM, Partin AW, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, Richie JP, Walsh PC, Scardino PT, Lange PH, Gasior GH, Loveland KG, Bray KR. Comparison of percent free PSA, PSA density, and age-specific PSA cutoffs for prostate cancer detection and staging. *Urology* 2000;56(2):255-260.

⁷⁶ Kadmon D, Weinberg AD, Williams RH, Pavlik VN, Cooper P, Migliore PJ. Pitfalls in interpreting prostate specific antigen velocity. *J Urol* 1996;155(5):1655-1657.

⁷⁷ Partin AW, Pearson JD, Landis PK, Carter HB, Pound CR, Clemens JQ, Epstein JI, Walsh PC. Evaluation of serum prostate-specific antigen velocity after radical prostatectomy to distinguish local recurrence from distant metastases. *Urology* 1994; 43(5):649-659.

⁷⁸ Catalona WJ, Richie JP, deKernion JB, Ahmann FR, Ratliff TL, Dalkin BL, Kavoussi LR, MacFarlane MT, Southwick PC. Comparison of prostate specific antigen concentration versus prostate specific antigen density in the early detection of prostate cancer: Receiver operating characteristic curves. *J Urol* 1994;152 (6 Pt 1):2031-2036.

⁷⁹ Schersten T, Baile MA, Asua J, Jonsson E. Detección precoz del cáncer de próstata. Síntesis y actualización de la evidencia. Presentación de resultados. (Proyecto INAHTA) 1999, <http://www.inahta.org>.

⁸⁰ U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Prostate Cancer: Recommendation and Rationale. *Ann Intern Med* 2002;137(11):915-916.

⁸¹ Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999, 281(17): 1591-1597.

⁸² Lu-Yao G, Albertsen PC, Stanford JL, Stukel TA, Walker-Corkery ES, Barry MJ. Natural experiment examining impact of aggressive screening and treatment on prostate cancer mortality in two fixed cohorts from Seattle area and Connecticut. *BJM* 2002;325 (7367):740-743.

⁸³ Balk SP, Ko Y-J, Bubley GJ. Biology of Prostate-Specific Antigen. *J Clin Oncol* 2003;21(2):383-391.

⁸⁴ Yan Y, Carvalhal GF, Catalona WJ, Young JD. Primary treatment choices for men with clinically localized prostate carcinoma detected by screening. *Cancer* 2000;88(5): 1122-1130.

⁸⁵ Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer. Effects of castration, of estrogen and androgen injection on serum phosphatase in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1941;1:293-297.

-
- ⁸⁶ Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer. II. The effects of castration on advanced carcinoma of the prostate gland. *Arch Surg* 1941;43:209-223.
- ⁸⁷ Chodak G, Sharifi R, Kasimis B, Block NL, Macramalla E, Kennealey GT. Single-agent therapy with bicalutamide:a comparison with medical or surgical castration in the treatment of advanced prostate carcinoma. *Urology* 1995;46(6):849-855.
- ⁸⁸ Chang A, Yeap B, Davis T , Blum R , Hahn R, Khanna O, Fisher H, Rosenthal J, Witte R, Schinella R, Trump D. Double-blind randomized study of primary treatment of stage D2 prostate carcinoma: flutamide versus diethyestilbestrol . *J Clin Oncol* 1996; 14(8):2250-2257.
- ⁸⁹ Zelefsky MJ, Leibel SA, Burman CM, Kutcher GJ, Harrison A, Happersett L, Fuks Z. Neoadjuvant hormonal therapy improves the therapeutic ratio in patients with prostatic cancer treated with three-dimensional conformal therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;29(4):755-761.
- ⁹⁰ Murphy WN, Soloway MS, Barrows GH. Pathologic changes associated with androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Cancer* 1991;68(4):821-828.
- ⁹¹ Dominguez H. Lesiones prostáticas neoplásicas y no neoplásicas con células claras. *Rev Oncología* 2002;4(3):110-117.
- ⁹² Thompson IM, Coltman CA Jr, Crowley J. Chemoprevention of prostate cancer: the Prostate Cancer Prevention Trial. *Prostate* 1997;33(3): 217-221.
- ⁹³ Shipley WU, Thames HD, Sandler HM, Hanks GE, Zietman AL, Perez CA, Kuban DA, Hancock SL, Smith CD. Radiation therapy for clinically localized prostate cancer: A multi-institutional pooled analysis. *JAMA* 1999;281(17):1598-1604.

-
- ⁹⁴ Forman JD, Kumar R, Haas G, Montie J, Porter AT, Mesina CF. Neoadjuvant hormonal downsizing of localized carcinoma of the prostate: Effects on the volume of normal tissue irradiation. *Cancer Invest* 1995;13(1):8-15.
- ⁹⁵ Zelefsky MJ, Harrison A: Neoadjuvant androgen ablation prior to radiotherapy for prostate cancer: Reducing the potential morbidity of therapy. *Urology* 1997;49(3A suppl):38-45.
- ⁹⁶ Yang FE, Chen GT, Ray P, Vaida F, Chiru P, Hamilton RJ, Spelbring D, Abellera M, Vijayakumar S. The potential for normal tissue dose reduction with neoadjuvant hormonal therapy in conformal treatment planning for stage C prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;33(5):1009-1017.
- ⁹⁷ Zietman AL, Prince EA, Nakfoor BM, Park JJ. Androgen deprivation and radiation therapy: Sequencing studies using the Shionogi in vivo tumor system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38(5):1067-1070.
- ⁹⁸ Zietman AL, Nakfoor BM, Prince EA, Gerweck LE. The effect of androgen deprivation and radiation therapy on an androgen-sensitive murine tumor: An in vitro and in vivo study. *Cancer J Sci Am* 1997;3(1):31-36.
- ⁹⁹ Zietman AL, Prince EA, Nakfoor BM, Shipley WU. Neoadjuvant androgen suppression with radiation in the management of locally advanced adenocarcinoma of the prostate: Experimental and clinical results. *Urology* 1997;49(3A suppl):74-83.
- ¹⁰⁰ Pollack A, Joon DL, Wu CS, Sikes C, Hasegawa M, Terry NH, White RA, Zagars GK, Meistrich ML. Quiescence in R3327-G rat prostate tumors after androgen ablation. *Cancer Res* 1997;57(12):2493-2500.
- ¹⁰¹ Pollack A, Zagars GK: Androgen ablation in addition to radiation therapy for prostate cancer: Is there true benefit? *Semin Radiat Oncol* 1998;8(2):95-106.

¹⁰² Pollack A, Salem N, Ashoori F, Hachem P, Sangha M, von Eschenbach AC, Meistrich ML. Lack of prostate cancer radiosensitization by androgen deprivation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51(4):1002-1007.

¹⁰³ Buttyan R, Ghafar MA, Shabsig A. The effects of adrogen deprivation on prostate gland: cell death mediated by vascular regression. *Curr Opin Urol* 2000;10(5):415-420.

¹⁰⁴ Zagars GK, Johnson DE, von Eschenbach AC, Hussey DH. Adjuvant estrogen following radiation therapy for stage C adenocarcinoma of the prostate: Long- term results of a prospective randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;14(6):1085-1091.

¹⁰⁵ Pilepich MV, Buzydlowski JW, John MJ, Rubin P, McGowan DG, Marcial VA. Phase II trial of hormonal cyto reduction with megestrol and diethylstilbestrol in conjunction with radiotherapy for carcinoma of the prostate: Outcome results of RTOG 83-07. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32(1):175-180.

¹⁰⁶ Lawton C, Winter K, Murray K, Matchay M, Mesic JB, Hanks GE, Coughlin CT, Pilepich MV. Updated Results of the Phase III Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) Trial 85-31 Evaluating the Potential Benefit of Androgen Deprivation Following Standard Radiation Therapy for Unfavorable Prognosis Carcinoma of The Prostate (Meeting abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;18: A1195.

¹⁰⁷ Pilepich MV, Winter K, Roach M, John MJ, Mesic JB, Sause W, Rubin P, Lawton C, Machtay M, Grignon D. Phase III Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trial 86-10 of androgen deprivation before and during radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:177.

¹⁰⁸ Bolla M, Gonzalez D, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, Bernier J, Kuten A, Sternberg C, Gil T, Collette L, Pierart M. Improved survival in patients with

locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. *N Engl J Med* 1997;337(5):295-300.

¹⁰⁹ Bolla M, Collette L, Gonzalez D, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, Bernier J, Kuten A, Piérart M. Long term results of immediate adjuvant hormonal therapy with goserelin in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy. A phase III EORTC study. Proc. 41st Annual Meeting of the American Society For Therapeutic Radiology & Oncology, San Antonio. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:147(abs. 5).

¹¹⁰ Granfors T, Modig H, Damber JE, Tomic R. Combined orchiectomy and external radiotherapy versus radiotherapy alone for nonmetastatic prostate cancer with or without pelvic lymph node involvement: A prospective randomized study. *J Urol* 1998;159(6):2030-2034.

¹¹¹ Hanks GE, Lu J, Matchay M. RTOG protocol 92-02. A phase III trial of the use of long term androgen suppression following neoadjuvant hormonal cytorreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. Thirty-sixth Annual Meeting New Orleans, 2000; *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000;19:327(abs. 1284).

¹¹² D'Amico AV, Saegaert T, Chen MH, Renshaw AA, George D, Oh W, Kantoff PW. Initial decline in hemoglobin level during neoadjuvant androgen suppression therapy predicts PSA outcome following radiation and androgen suppression in patients with intermediate and high-risk prostate cancer. *Cancer* 2002;95(2):275-80.

¹¹³ Zincke H, Oesterling JE, Blute ML, Bergstralh EJ, Myers RP, Barrett DM. Long-term (15 years) results after radical prostatectomy for clinically localized (stage T2c or lower) prostate cancer. *J Urol* 1994;152(5 Pt 2):1850-1857.

¹¹⁴ Lu-Yao GL, Albertsen P, Warren J, Yao S-L. Effect of age and surgical approach on complications and short-term mortality after radical prostatectomy-A population-based study. *Urology* 1999;54 (2):301-307.

¹¹⁵ Quinlan DM, Epstein JI, Carter BS, Walsh PC. Sexual function following radical prostatectomy: influence of preservation of neurovascular bundles. *J Urol* 1991;145(5):998-1002.

¹¹⁶ Casas F. ¿Qué es la oncología radioterápica? Evolución histórica. En :Manual de radioterapia para urólogos, 2001: 16. Editat per AstraZeneca.

¹¹⁷ Casas F, Ferrer F, Calvo F. European historical note of intraoperative radiation therapy (IORT): A case report from 1905. *Radiother Oncol* 1997;43(3):323-324.

¹¹⁸ Casas F. Introducció a la cobaltoteràpia Catalunya i configuració d'una nova especialitat: la medicina oncològica (1950-1970). En : De la röntgenologia a la oncologia radioteràpica, contribució a cent anys de lluita contra el càncer a Catalunya 1986-1996. 103-115. Editat per Praxfarm.

¹¹⁹ Morales A, Ferrer F, Sánchez-Reyes A, Biete A, Fernandez-Checa C. Glutathione manipulation and radiosensitivity of HepG2 cell line". *Radiother Oncol* 1996;40(1):137.

¹²⁰ Fowler JF, Chappel RJ, Ritter MA. The prospects for new treatment for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52(1): 3-5.

¹²¹ Kupelian PA, Reddy CA, Carlson TP, Altsman KA, Willoughby TR. Preliminary observations on biochemical relapse-free survival rates after short-course intensity modulated radiotherapy (70 Gy at 2,5 Gy/fraction) for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53(4):904-912.

¹²² Haustermans KM, Hofland I, Van Poppel H, Oyen R, Van de Voorde W, Begg AC, Fowler JF. Cell kinetic measurements in prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37(5):1067-1070.

¹²³ Movsas B, Chapman JD, Horwitz EM, Pinover WH, Greenberg RE, Hanlon AL, Iyer R, Hanks GE. Hypoxic regions exist in human prostate carcinoma. *Urology* 2001;53(1):11-18.

¹²⁴ Cvetkovic D, Movsas B, Dicker AP, Hanlon AL, Greenberg RE, Chapman JD, Hanks GE, Tricoli JV. Increased hypoxia correlates with increased expression of the angiogenesis marker vascular endothelial growth factor in human prostate cancer. *Urology* 2001;57(4):821-825.

¹²⁵ Movsas B, Chapman JD, Hanlon AL, Horwitz EM, Greenberg RE, Stobbe C, Hanks GE, Pollack A. Hypoxic prostate/muscle pO₂ ratio predicts for biochemical failure in patients with prostate cancer: preliminary findings. *Urology* 2002;60 (4):634-639.

¹²⁶ Rosen EM, Fan S, Rockwell S, Golberg ID. The molecular and cellular basis of radiosensitivity: implications for understanding how normal tissues and tumors respond to therapeutic radiation. *Cancer Invest* 1999;17(1):56-72.

¹²⁷ Paris F, Chang H-J, Fucks Z, Kolesnick R. Endothelial apoptosis as primary lesion initiating radiation damage in mice. *Radiother Oncol* 2002;64 (S1):31.

¹²⁸ Bagshaw MA, Kaplan HS, Sagerman RH. Linear accelerator supervoltage therapy. Carcinoma of prostate. *Radiology* 1965;85:121.

¹²⁹ Perez CA, Pilepich MV, Garcia D, Simpson JR, Zivnuska F, Hederman MA. Definitive radiation therapy in carcinoma of the prostate localized to the pelvis: experience at the Mallinckrodt Institute of Radiology. *NCI Monogr* 1988;(7):85-94.

¹³⁰ Zagars GK, Von Eschenbach AC, Johnson DE, Oswald MJ. The role of radiation therapy in stages A2 and B adenocarcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;14(4):701-709.

¹³¹ Hanks GE, Krall JM, Hanlom AL, Asbell SO, Pilepich MV, Owen JB. Patterns of care and RTOG studies in prostate cancer: Long term survival, hazard rate observations, and possibilities of cure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;28(1):39-45.

¹³² Casas F, Ferrer F, Casals J, Rovirosa A, Sánchez-Reyes A, Biete A. Aplicación de la tomografía axial computerizada en la planificación de tratamientos radioterápicos. *Neoplasia* 1995;12(4):135-140.

¹³³ Pilepich MV, Prasad S, Perez CA. Computed tomography in definitive radiotherapy of prostatic carcinoma, part 2: definition of target volume. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982;8(2):235-9.

¹³⁴ Zelefsky MJ, Happersett L, Leibel SA, Burman CM, Schwartz L, Dicker AP, Kutcher GJ, Fucks Z. The effect of treatment positioning on normal tissue dose in patients with prostate cancer treated with three-dimensional conformal therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37(1):13-19.

¹³⁵ Ferrer F, Lacruz M, Foro P, Algara M, Sanz X, Auñon C, Rodriguez N, Valls A. Is there any benefit on treatment positioning in patients with prostate cancer? *Radiother Oncol* 2000;56(S1):166.

¹³⁶ Casas F, Ferrer F, Biete A. Oncología radioterápica. Una especialidad mal conocida. *Med Clin* 1995;105(20):784-787.

¹³⁷ Casas F. L'oncologia radioteràpica com a especialitat. Del primer al segon llibre blanc d'oncologia (1978-1995). En : De la röntgenlogia a la oncologia radioteràpica,

contribució a cent anys de lluita contra el càncer a Catalunya 1986-1996. 126. Editat per Prasfarma.

¹³⁸ Casas F, Ferrer F, Casals J, Farrús B, Rovirosa A, Biete A. Papel de la radioterapia en el tratamiento conservador del cáncer de próstata. *Arch Esp Urol* 1995; 48(2): 137-150.

¹³⁹ Obek C, Lai S, Sadek S, Civantos F, Soloway M. Age as a prognostic factor for disease recurrence after radical prostatectomy. *Urology* 1999;54(3):533-538.

¹⁴⁰ Bonin SR, Hanlon AL, Lee WR, Movsas B, Al-Saleem TI, Hanks GE. Evidence of increased failure in the treatment of prostate carcinoma patients who have perineural invasion treated with three-dimensional conformal radiation therapy. *Cancer* 1997;79(1):75-80.

¹⁴¹ Leibel SA, Zelefsky MJ, Kutcher GJ, Burman CM, Mohan R, Mageras GS, Clifton Ling C, Fuks Z. The biological basis and clinical application of three dimensional conformal external beam radiation therapy in carcinoma of the prostate. *Semin Oncol* 1994;21 (5):580-597.

¹⁴² Babaian RJ, Kojima M, Saittoh M, Ayala A. Detection of residual prostate cancer after external radiotherapy. *Cancer* 1995;75(8):2153-2158.

¹⁴³ Crook J, Robertson S, Collin G, Zaleski V, Esche B. Clinical relevance of trans-rectal ultrasound, biopsy and serum prostate specific antigen following external beam radiotherapy for carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;27(1): 31-37.

¹⁴⁴ Kuban DA, El-Mahdi AM, Schellhammer PF. The significance of post-irradiation prostate biopsy with long-term follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;24(3): 409-414.

-
- ¹⁴⁵ Miller EB, Ladaga LE, El-Mahdi AM, Schellhammer PF. Reevaluation of prostate biopsy after definitive radiation therapy. *Urology* 1993;41(4):311-316.
- ¹⁴⁶ Scardino PT. The prognostic significance of biopsies after radiotherapy for prostatic cancer. *Sem Urol* 1983;1(4):243-252.
- ¹⁴⁷ Scardino PT, Wheeler TM. Local control of prostate cancer with radiotherapy: frequency and prognostic significance of positive results of postirradiation prostate biopsy. *NCI Monogr* 1988;7:95-103.
- ¹⁴⁸ Crook J, Malone S, Perry G, Bahadur Y, Robertson S, Abdolell M. Postradiotherapy prostate biopsies: what do they really mean? Results for 498 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48(2):355-367.
- ¹⁴⁹ Zelefsky MJ, Leibel SA, Gaudin PB, Kutcher GJ, Fleshner NE, Venkatramen ES, Reuer VE, Fair WR, Clifton Ling C, Fuks Z. Dose escalation with three-dimensional conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1998;41(3):491-500.
- ¹⁵⁰ Levegrün S, Jackson A, Zelefsky MJ, Venkatramen ES, Skwarchuk MW, Schlegel W, Fuks Z, Leibel SA, Ling CC. Risk group dependence of dose-response for biopsy outcome after three-dimensional conformal radiation therapy of prostate cancer. *Radiat Oncol* 2002;63(1):11-26.
- ¹⁵¹ Pinover WH, Hanlon AL, Horwitz EM, Hanks GE. Defining the appropriate radiation dose for pretreatment PSA \leq 10 ng/ml prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47(3):649-654.
- ¹⁵² Pollack A, Zagars GK, Smith LG, Lee JJ, von Eschenbach AC, Antolak JA, Starkschall G, Rosen I. Preliminary results of a randomized radiotherapy dose-

escalation study comparing 70 Gy with 78 Gy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2000;18(23):3904-11.

¹⁵³ Kupelian PA, Elshaikh M, Reddy CA, Zippe C, Klein EA. Comparison of the efficacy of local therapies for localized prostate cancer in the prostate-specific antigen era: a large single-institution experience with radical prostatectomy and external-beam radiotherapy. *J Clin Oncol* 2002; 20(16):3376-3385.

¹⁵⁴ Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M, Lee HJ, Lombardi D, Ling CC, Reuter VE, Venkatraman ES, Leibel SA. High dose radiation delivered by intensity modulated conformal radiotherapy improves the outcome of localized prostate cancer. *J Urol* 2001;166(3):876-81.

¹⁵⁵ Pasteau O, Degrais P. De l'emploi du radium dans le traitement des cancers de la prostate. *J D'urologie Médicale et Chirurgicale* 1913, 4:341-366.

¹⁵⁶ Barringer BS. Radium in the treatment of carcinoma of the bladder and prostate: Review of one year's work. *JAMA* 1917, 68:1227-1230.

¹⁵⁷ Casas F, Ferrer F, Casals J, Farrús B, Rovirosa A, Biete A. La braquiterapia en el tratamiento del carcinoma prostático. *Actas Urol Esp* 1995;19 (8):662-669.

¹⁵⁸ Gonder MJ, Soanes WA, Shulman S. Cryosurgical treatment of prostate. *Invest Urol* 1966;3(4):372-378.

¹⁵⁹ Miller RJ, Cohen JK, Shuman B, Merlotti LA. Percutaneous, transperineal cryosurgery of the prostate as salvage therapy for post radiation recurrence of adenocarcinoma. *Cancer* 1996; 77(8):1510-1514.

¹⁶⁰ Pound CR, Partin AW, Epstein JI, Walsh PC. Prostate-specific antigen after anatomic radical retropubic prostatectomy. Patterns of recurrence and cancer control. *Urol Clin North Am* 1997;24(2):395-406.

¹⁶¹ Critz FA, Levinson AK, Williams WH, Holladay DA. Prostate-specific antigen nadir: The optimum level after irradiation for prostate cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14(11):2893-2900.

¹⁶² Kattan MW, Fearn PA, Leibel S, Potters L. The definition of biochemical failure in patients treated with definitive radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48(5):1469-1474.

¹⁶³ Cavanagh W, Blasko JC, Grimm PD, Sylvester JE. Transient elevation of serum prostate-specific antigen following (125)I/(103)Pd brachytherapy for localized prostate cancer. *Semin Urol Oncol* 2000;18(2):160-165.

¹⁶⁴ Critz FA, Williams WH, Benton JB, Levinson AK, Holladay CT, Holladay DA. Prostate specific antigen bounce after radioactive seed implantation followed by external beam radiation for prostate cancer. *J Urol* 2000;163(4):1085-1089.

¹⁶⁵ Vollmer RT, Montana GS. The dynamics of prostate-specific antigen after definitive radiation therapy for prostate cancer. *Clin Cancer Res* 1999;5(12):4119-4125.

¹⁶⁶ Zagars GK, Pollack A. The fall and rise of prostate-specific antigen: Kinetics of serum prostate-specific antigen levels after radiation therapy for prostate cancer. *Cancer* 1993;72(3):832-842.

¹⁶⁷ D'Amico AV, Hanks GE. Linear regressive analysis using prostate-specific antigen doubling time for predicting tumor biology and clinical outcome in prostate cancer. *Cancer* 1993;72(9):2638-2643.

-
- ¹⁶⁸ Hanks GE, D'Amico A, Epstein BE, Schultheiss TE. Prostate-specific antigen doubling times in patients with prostate cancer: A potentially useful reflection of tumor doubling time. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;27(1):125-127.
- ¹⁶⁹ Cox JD, Grignon DJ, Kaplan RS, Parsons JT, Schellhammer PF, Consensus statement: Guidelines for PSA following radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37(5):1035-1041.
- ¹⁷⁰ Russell KJ, Dunatov C, Hafermann MD, Griffeth JT, Polissar L, Pelton J, Cole SB, Taylor EW, Wiens LW, Koth WJ. Prostate specific antigen in the management of patients with localized adenocarcinoma of the prostate treated with primary radiation therapy. *J Urol* 1991;146(4):1046-1052.
- ¹⁷¹ Zagars GK, Sherman NE, Babaian RJ. Prostatic-specific antigen and external beam radiation therapy in prostatic cancer. *Cancer* 1991;67(2):412-420.
- ¹⁷² Kaplan ID, Cox RS, Bagshaw MA. Prostate specific antigen after external beam radiotherapy for prostatic cancer: Follow-up. *J Urol* 1993;149(3):519-522.
- ¹⁷³ Kaplan ID, Prestidge BR, Cox RS, Bagshaw MA. Prostate specific antigen after irradiation for prostatic carcinoma. *J Urol* 1990;144(5):1172-1175.
- ¹⁷⁴ Ritter MA, Messing EM, Shanahan TG, Potts S, Chappell RJ, Kinsella TJ. Prostate-specific antigen as a predictor of radiotherapy response and patterns of failure in localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 1992;10(8):1208-1217.
- ¹⁷⁵ Critz FA, Levinson K, Williams WH, Holladay D, Holladay C, Griffin V. Prostate-specific antigen nadir of 0.5 ng/mL or less defines disease freedom for surgically staged men irradiated for prostate cancer. *Urology* 1997;49(5):668-672.

-
- ¹⁷⁶ Blasko JC, Wallner K, Grimm PD, Ragde H. Prostate specific antigen based disease control following ultrasound guided 125 Iodine implantation for stage T1/T2 prostatic carcinoma. *J Urol* 1995;154(3):1096-1099.
- ¹⁷⁷ Ragde H, Blasko JC, Grimm PD, Kenny GM, Sylvester J, Hoak DC, Cavanagh W, Landin K. Brachytherapy for clinically localized prostate cancer: Results at 7- and 8-year follow-up. *Semin Surg Oncol* 1997;13(6):438-443.
- ¹⁷⁸ Hanks GE, Lee WR and Schultheiss TE. Clinical and biochemical evidence of control of prostate cancer at 5 years after external beam radiation. *J Urol* 1995;154(2 Pt 1):456-459.
- ¹⁷⁹ Horwitz EM, Vicini FA, Ziaja EL, Dmuchowski CF, Stromberg JS, Gustafson GS, Martinez AA. An analysis of clinical and treatment related prognostic factors of outcome using biochemical control as an end-point in patients with prostate cancer treated with external beam irradiation. *Radiother Oncol* 1997;44(3):223-228.
- ¹⁸⁰ Perez CA, Michalski JM, Lockett MA. Chemical disease-free survival in localized carcinoma of prostate treated with external beam irradiation: comparison of American Society of Therapeutic Radiology and Oncology Consensus or 1 ng/mL as endpoint. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49(5):1287-1296.
- ¹⁸¹ Kestin LL, Vicini FA, Martinez AA. Practical application of biochemical failure definitions: what to do and when to do it. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53(2):304-315.
- ¹⁸² Lee WR, Hanks GE, Hanlon A. Increasing prostate-specific antigen profile following definitive radiation therapy for localised prostate cancer: clinical observations. *J Clin Oncol* 1997;15(1):230-238.

¹⁸³ Sartor CI, Strawderman MH, Lin XH, Kish KE, Mc Laughlin PW, Sandler HM. Rate of PSA rise predicts metastatic versus local recurrence after definitive radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38(5):941-947.

¹⁸⁴ Sandler HM, Dunn RL, Mc Laughlin PW, Hayman JA, Sullivan MA, Taylor JM. Overall survival after prostate specific antigen detected recurrence following conformal radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;488(3):629-623.

¹⁸⁵ Kelly WK, Scher HI, Mazumdar M, Vlamis V, Schwartz M, Fossa SD. Prostate-specific antigen as a measure of disease outcome in metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1993;11(4):607-615.

¹⁸⁶ Smith DC, Dunn RL, Strawderman MS, Pienta KJ. Change in serum prostate-specific antigen as a marker of response to cytotoxic therapy for hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1998, 16(5):1835-1843.

¹⁸⁷ Scher HI, Kelly WM, Zhang ZF, Ouyang P, Sun M, Schwartz M, Ding C, Wang W, Horak ID, Kremer AB. Post-therapy serum prostate-specific antigen level and survival in patients with androgen-independent prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91(3):244-251.

¹⁸⁸ Ljung G, Haggman M, Hansson H, Holmberg L, Nilsson S. Adverse effects after radical external beam radiotherapy of localized prostatic adenocarcinoma using two dimensional dose-planning and limited field technique. *Acta Oncol* 1996;35(4):445-450.

¹⁸⁹ Herold DM, Hanlon AL, Hanks GE. Diabetes mellitus: a predictor for late radiation morbidity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43(3):475-479.

-
- ¹⁹⁰ Shrader-Bogen CL, Kjellberg JL, McPherson CP, Murray CL. Quality of life and treatment outcomes; prostate carcinoma patient's perspectives after prostatectomy or radiation therapy. *Cancer* 1997;79(10):1977-1986.
- ¹⁹¹ Pavy JJ, Denekamp J, Letscher J, Littbrand B, Mornex F, Bernier J, Gonzales-Gonzales D, Horiot JC, Bolla M, Bartelink H. EORTC Late Effects Working Group. Late effects toxicity scoring: the SOMA scale. *Radiother Oncol* 1995;35(1):11-15.
- ¹⁹² Koscielny S, Tucker S, Thames H. Is actuarial reporting appropriate for late effects ? *Radiother Oncol* 2001;58(suppl 1):28.
- ¹⁹³ Kramar A, Lemanski C, Thézenas. Current methods for recording and analysing late morbidity. *Radiother Oncol* 2001;58(suppl 1):12.
- ¹⁹⁴ Peters LJ, Withers HR, Brown BW. Complicating issues in complicating reporting. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31(5):1349-1351.
- ¹⁹⁵ Baumann M. Is curative radiation therapy in elderly patients limited by increased normal tissue toxicity? *Radiother Oncol* 1998;46(3):225-227.
- ¹⁹⁶ Scalliet P. Radiotherapy in elderly . *Eur J Cancer* 1991;27(1):3-5.
- ¹⁹⁷ Yancik R, Ries LA. Cancer in older patients. *Cancer* 1994;74(suppl 7):1995-2003.
- ¹⁹⁸ Goodwin JS, Samet JM, Hunt WC. Determinants of survival in elderly patients. *Cancer* 1993;72(2):594-601.
- ¹⁹⁹ Baumann M. Impact of endogenous and exogenous factors on radiation sequelae. In: Late sequelae in oncology, p 1-12. Editors:J Dunst and R Sauer. Springer, Berlin, 1995.

-
- ²⁰⁰ Bentzen SM, Overgaard J. Patient-to-patient variability in the expression of radiation-induced normal tissue injury. *Semin Radiat Oncol* 1994;4(2):68-80.
- ²⁰¹ Johansen J, Bentzen SM, Overgaard J, Overgaard M. Relationship between the in vitro radiosensitivity of skin fibroblasts and the expression of subcutaneous fibrosis, telangiectasia and skin erythema after radiotherapy. *Radiother Oncol* 1996;40(2):101-109.
- ²⁰² Little JB, Nove J, Strong LC, Nichols WW. Survival of human skin fibroblasts from normal individuals after X-irradiation. *Int Radiat Biol* 1988;54(6):899-910.
- ²⁰³ Rudat V, Dietz A, Conradt, Weber KJ, Flentje M. In vitro radiosensitivity of primary human fibroblasts. Lack of correlation with acute radiation toxicity in patients with head and neck cancer. *Radiother Oncol* 1997;43(2):181-188.
- ²⁰⁴ Landuyt W, van der Shueren E. Effect of age on the radiation-induced repopulation in mouse lip mucosa. *Strahlenther Onkol* 1991;167(1):41-45.
- ²⁰⁵ Masuda K, Matsuura K, Whithers HR, Hunter N. Age dependency of response of mouse skin to single and multifractionated gamma irradiation. *Radiother Oncol* 1986;7(2):147-153.
- ²⁰⁶ Bentzen SM, Skoczylas, JZ, Overgaard M, Overgaard J. Radiotherapy related lung fibrosis enhanced by tamoxifen. *J Natl Cancer Inst* 1996;88(13):918-922.
- ²⁰⁷ Olofsen-van Acht, van Hooije CMC, van den Aardweg GJM, Levendag PC, van Velthuysen MLF. Effect of age on irradiation-induced early changes of rat rectum. A histological time sequence. *Radiother Oncol* 2001;59(1):71-79.

-
- ²⁰⁸ Turesson I, Nyman J, Holmberg E, Oden A. Prognostic factors for acute and late skin reactions in radiotherapy patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36(5):1065-1075.
- ²⁰⁹ Pignon T, Gregor A, Schaake Koning C, Roussel A, Vanglabbeke M, Scalliet P. Age has no impact on acute and late toxicity of curative radiotherapy. *Radiother Oncol* 1998;46(3):239-248.
- ²¹⁰ Pignon T, Horiot J-C, Van den Bogaert W, Vanglabbeke M, Scalliet P. No age limit for radical radiotherapy in head and neck tumours. *Eur J Cancer* 1996;32A(12):2075-2081.
- ²¹¹ Pignon T, Horiot JC, Bolla M, van Poppel, Bartelink H, Roelofsen F, Pene F, Gerard, Einhorn N, Nguyen TD, Vanglabbeke M, Scalliet P. Age is not a limiting factor for radical radiotherapy in pelvic malignancies. *Radiother Oncol* 1997; 42(2):107-120.
- ²¹² Perez CA, Lee HK, Georgiou A, Lockett MA. Technical factors affecting morbidity in definitive irradiation for localized carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 28(4):811-819.
- ²¹³ Doerr, W, Hermann T, Documentation of acute radiation effects in the urinary bladder during treatment for prostate cancer. *Radiother Oncol* 2000;57: S13.
- ²¹⁴ Dörr W, Eckhardt M, Ehme A, Koi S. Pathogenesis of acute radiation effects in the urinary bladder. Experimental results. *Strahlenther Oncol* 1998;174 (suppl 3):93-95.
- ²¹⁵ Schultheiss TE, Lee WR, Hunt MA, Hanlon AL, Peter RS, Hanks GE. Late GI and GU complications in the treatment of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37(1):3-11.

-
- ²¹⁶ Dörr W, Beck-Bornholdt HP. Radiation-induced impairment of urinary bladder function in mice: fine structure of acute response and consequences on late effects. *Radiat Res* 1999;151(4):461-467.
- ²¹⁷ Ray GR, Cassady JR, Bagshaw MA. Definitive radiation therapy of carcinoma of the prostate. A report on 15 years of experience. *Radiology* 1973;106(2):407-418.
- ²¹⁸ Leibel SA, Hanks GE, Kramer S. Patterns of care outcomes studies: results of the national practice in adenocarcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984;10(3):401-409.
- ²¹⁹ Fukunaga-Johnson N, Sandler HM, Mc Laughlin PW, Strawderman MS, Grijalva KH, Kish KE, Lichter AS. Results of 3D conformal radiotherapy in the treatment of localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38(2):311-317.
- ²²⁰ Hovdenak N, Fajardo LF, Hauer-Jensenguda M. Acute radiation proctitis: a sequential clinicopathologic study during pelvic radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48(4):1111-1117.
- ²²¹ Coia LR, Myerson RJ, Tepper JE. Late effects of radiation therapy on the gastrointestinal tract. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31(5):1213-1236.
- ²²² Wachter S, Gerstner N, Goldner G, Pötzi R, Wambersie A, Pötter R. Endoscopic scoring of late rectal mucosal damage after conformal radiotherapy for prostatic carcinoma. *Radiother Oncol* 2000;54(1):11-19.
- ²²³ Dewit L, Kian Ang K, Van der Sheuren E. Acute side effects and late complications after radiotherapy of localized carcinoma of the prostate. *Cancer Treat Rev* 1983;10(2):79-89.

-
- ²²⁴ Pilepich MV, Krall J, George FW, Asbell SO, Plenk HD, Johnson RJ, Stetz J, Zinninger M, Walz BJ. Treatment related morbidity in phase III RTOG studies of extended field irradiation for carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984;10(10):1861-1867.
- ²²⁵ O'Brien PC, Franklin CL, Dear KBG, Hamilton CS, Poulsen M, Joseph DJ, Spry N, Denham JW. A phase III double-blind randomized study of rectal sucralfate suspension in the prevention of acute radiation proctitis: Trans-Tasman Radiation Oncology Group (TROG). *Radiother Oncol* 1997;45(2):117-123.
- ²²⁶ Pollack A, Zagars GK, Starschall C, Childress CH., Kopplin S, Boyer AL, Rosen II. Conventional vs. Conformal radiotherapy for prostate cancer: preliminary results of dosimetry and acute toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;34(3):556-564.
- ²²⁷ Hanks GE. External beam radiation for clinically localised prostate cancer: Patterns of care studies in the United States. *NCI Monogr* 1988;7:75-84.
- ²²⁸ Hanks GE, Schultheiss TE, Hanlon AL, Hunt M, Lee WR, Epstein BE, Coia LR. Optimization of conformal radiation treatment of prostate cancer: report of a dose escalation study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37(3):543-550.
- ²²⁹ Teshima T, Hanks GE, Hanlon AL, Peter RS, Schultheiss TE. Rectal bleeding after conformal 3D treatment of prostate cancer to occurrence, response to treatment and duration of morbidity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39(1):77-83.
- ²³⁰ Burnet NG, Johansen J, Turesson I, Nyman J, Peacock JH. Describing patients' normal tissue reactions: concerning the possibility of individualising radiotherapy dose prescriptions based on potential predictive assays of normal tissue radiosensitivity. Steering Committee of the BioMed2 European Union Concerted Action Programme of the Development of Predictive Test of Normal Tissue Response to Radiation Therapy. *Int J Cancer* 1998;79(6):606-613.

-
- ²³¹ Geara FB, Peters LJ, Ang KK, Wike JL, Brock WA. Prospective comparison of in vitro normal cell radiosensitivity and normal tissue reactions in radiotherapy patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;27(5):1173-1179.
- ²³² Geara FB, Peters LJ, Ang KK, Wike JL, Sivon SS, Guttenberger R, Callender DL, Malaise EP, Brock WA. Intrinsic radiosensitivity of normal human fibroblasts and lymphocytes after high and low dose irradiation. *Cancer Res* 1992;52(22):6348-6352.
- ²³³ Eifel PJ, Jhingran A, Bodurka DC, Levenback C, Thames H. Correlation of smoking history and other patient characteristics with major complications of pelvic radiation therapy for cervical cancer. *J Clin Oncol* 2002;20(17):3651-3657.
- ²³⁴ Goodman LS, Gilman A. The pharmacological basis of therapeutics. London: Macmillan, 1970:21.
- ²³⁵ Gordon Steel ed. Basic Clinical Radiobiology for Radiation Oncologist. Introduction: The significance of radiobiology for radiotherapy. Edward Arnold Publishers 1993.
- ²³⁶ Emani B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitien M, Munzenrider JE, Shank B, Solin LJ, Wesson M. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21(1):109-122.
- ²³⁷ Hutchins LF, Unger JM, Crowley JJ. Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer-treatment trials. *N Eng Med J* 1999;341(27):2061-2067.
- ²³⁸ Wilt TJ, Brawer MK. The prostate cancer intervention versus observation trial: a randomized trial comparing radical prostatectomy versus expectant management for the treatment of clinically localised prostate cancer. *J Urol* 1994;152(5 Pt 2):1910-1914.

²³⁹ Norlen BJ. Swedish randomized trial of radical prostatectomy versus watchful waiting. *Can J Oncol*;1994;4(1s):38-40.

²⁴⁰ Bearhrs OH, Henson DE, Hutter RVP, Myers MH eds: Manual for staging of cancer, American Joint Comittee on Cancer 3rd ed. 1988, Philadelphia, JB Lippincott.

²⁴¹ Pilepich MV, Caplan R, Al-Sarraf M, John MJ, Doggett RL, Sause WT, Lawton CA, Abrams RA, Rotman M, Rubin P, Shipley WU, Cox JD. Phase III trial of hormonal cytorreduction in conjunction with definitive radiotherapy in locally advanced prostate carcinoma: the emerging role of PSA in the assessment of outcome. Proceedings of the 35th annual ASTRO meeting, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;27(1s):246(abst 193).

²⁴² Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31(5):1341-1346.

²⁴³ Fleiss JL, Cohen J. The equivalence of weighted kappa and the intraclass correlation coefficient as mesures of reliability. *Educ Psychol Meas* 1973;33:613-619.

²⁴⁴ Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation for incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958;53:467-481.

²⁴⁵ Cox DR. Regression models and life tables. *J R Stat Soc* 1972;34(b):187-220.

²⁴⁶ Bearhrs OH, Henson DE, Hutter RVP, Myers MH eds: Manual for staging of cancer, American Joint Comittee on Cancer 3rd ed. 1988, Philadelphia,JB Lippincott.

²⁴⁷ Giorgio Stanta. Morbid anatomy of aging. p.229-235. En: "Comprehensive geriatric oncology" Balducci L, Lyman GH,Erlhser Eds.1998.

²⁴⁸ Rubenstein L. Targeting health advocacy efforts toward the older population. *Cancer* 1991;68(11s):2519-2524.

²⁴⁹ Yancik R, Ries LG. Cancer in the aged. An epidemiologic perspective of treatment issues. *Cancer* 1991;68(11):2502-2510.

²⁵⁰ Peschel RE, Wilson L, Haffty B, Papadopoulos D, Rosenzweig K, Feltes M. The effect of advanced age on the efficacy of radiation therapy for early breast cancer, local prostate cancer and grade III-IV gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;26(3):539-544.

²⁵¹ Balducci L, Ades T, Carbone P, Friedman M, Fulmer T, Galakotos A, Yancik R. Issues in treatment. *Cancer* 1991;68(11 s):2527-2529.

²⁵² Post PN, Kil PJM, Hendrikx AJM, Janssen-Heijnen MLG, Crommelins MA, Coebergh. JWW, . Comorbidity in prostate cancer and its relevance to treatment choice. *BJU Int* 1999; 84(6):652-656.

²⁵³ Cookson MS, Fleshner NE, Soloway SM, Fair WR. Correlation between Gleason score of needle biopsy and radical prostatectomy specimen: accuracy and clinical implications. *J Urol* 1997;157(2):559-562.

²⁵⁴ King CR. Patterns of prostate cancer biopsy grading: trends and clinical implications. *Int J Cancer* 2000;90(6):305-311.

²⁵⁵ D'Amico AV, Renshaw AA, Arsenault L, Schultz D, Richie JP. Clinical predictors of upgrading to Gleason 4 or 5 disease at radical prostatectomy: potential implications for patient selection for radiation and androgen suppression therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45(4):841-846.

²⁵⁶ Kurtz ME, Kurtz JC, Stommel M, Given CW, Given B. Loss of physical functioning among geriatric cancer patients: relationships to cancer site, treatment, comorbidity and age. *Eur J Cancer* 1997;93(14):2352-2358.

²⁵⁷ Martinez AA, Gonzalez JA, Chung AK, Kestin LL, Balasubramaniam M, Diokno AC, Ziaja EL, Brabbins DS, Vicini FA. A comparison of external beam radiation therapy versus radical prostatectomy for patients with low risk prostate carcinoma diagnosed, staged and treated at a single institution. *Cancer* 2000;88(2):425-432.

²⁵⁸ Leborgne F, Leborgne JH, Ortega B, Doldan R, Zubizarreta E. Breast conservation treatment of early stage breast cancer: patterns of failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31(4):765-775.

²⁵⁹ Halverson KJ, Perez CA, Taylor ME, Myerson R, Philpott G, Simpson JR, Tucker G, Rusch C. Age as a prognostic factor for breast conserving surgery and irradiation in stage I and II breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;27(5):1045-1050.

²⁶⁰ Moreno F, Guedea F, Lopez Y, Ferrer F, Gutiérrez C, Petríz C, Pera J. External beam irradiation plus iridium 192 implant after breast-preserving surgery in women with early breast-cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000;48(3):757-765.

²⁶¹ Ferrer F, Sabater S, Farrús B, Guedea F, Rovirosa A, Delannes M, Anglada L, Marin S, Dubois JB, Daly-Schveitzer N. Impact of radiotherapy on local control and survival in uterine sarcomas: a retrospective study from the Grup Oncologic Català-Occità (GOCO). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44(1):47-52.

²⁶² Herold DM, Hanlon AL, Movsas B, Hanks GE. Age-related prostate cancer metastases. *Urology* 1998;51(6):985-990.

²⁶³ Partin AW, Steinberg GD, Pitcock RV, Wu I, Piantadosi S, Coffey DS, Epstein JL. Use of nuclear morphometry, gleason histologic scoring, clinical stage, and age to

predict disease-free survival among patients with prostate cancer. *Cancer* 1992;70(1):161-168.

²⁶⁴ Obek C, Lai S, Sadek S, Civantos F, Soloway M. Age as a prognostic factor for disease recurrence after radical prostatectomy. *Urology* 1999;54(3):533-538.

²⁶⁵ Kuban DA, el-Mahdi AM, Shellhammer PF. Prostate-specific antigen for pretreatment prediction and posttreatment evaluation of outcome after definitive irradiation for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32(2):307-316.

²⁶⁶ Rosser CJ, Chichakli R, Levy LB, Kuban DA, Smith LG, Pisters LL. Biochemical disease-free survival in men younger than 60 years with prostate cancer treated with external beam radiation. *J Urol* 2002;168(2):536-541.

²⁶⁷ Carter HB, Epstein JI, Partin AW. Influence of age and prostate –specific antigen on the chance of curable prostate cancer among men with nonpalpable disease. *Urology* 1999;53(1):126-130.

²⁶⁸ D'Amico AV, Cote K, Loffredo M, Renshaw AA, Chen MH. Advanced age at diagnosis is an independent predictor of time to death from prostate carcinoma for patients undergoing external beam radiation therapy for clinically localised prostate carcinoma. *Cancer* 2003;97(1):56-62.

²⁶⁹ Neulander EZ, Duncan RC, Tiguer R, Posey JT, Soloway MS. Deferred treatment of localized prostate cancer in the elderly: the impact of the age and stage at the time of diagnosis on treatment decision. *BJU Int* 2000;85(6):699-704.

²⁷⁰ Davis JW, Kolm P, Wrigth GL, Kuban DA, El-Mahdi A, Schellhammer PF. The durability of external beam radiation therapy for prostate cancer: can it be identified? *J Urol* 1999;162(3 Pt 1):758-761.

-
- ²⁷¹ Zagars GK, Pollack A, von Eschenbach AC. Prostate cancer and radiation therapy: the message conveyed by serum prostate specific antigen. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;33(1):23-35.
- ²⁷² Valicenti RK, Gomella LG, Ismail M, Mulholland SG, Petersen RO, Corn BW. Pathologic seminal vesicle invasion after radical prostatectomy for patients with prostate carcinoma. *Cancer* 1998;82(10):1909-1914.
- ²⁷³ Anscher MS, Prosnitz LR. Postoperative radiotherapy for patients with carcinoma of prostate undergoing radical prostatectomy with positive surgical margins, seminal vesicle involvement and/or penetration through the capsule. *J Urol* 1987;138(6):1407-1412.
- ²⁷⁴ Albertsen PC, Fryback DG, Storer BE, Kolon TF, Fine J. Long-term survival among men with conservatively treated localized prostate cancer. *JAMA* 1995;274(8):626-631.
- ²⁷⁵ Anderson PR, Hanlon AL, Patchefsky A, Al-Saleem T, Hanks GE. Perineural invasion and Gleason 7-10 tumors predict increased failure in prostate cancer patients with pretreatment PSA<10 ng/ml treated with conformal external beam radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41(1):1087-1092.
- ²⁷⁶ Albertsen PC, Fryback DG, Storer BE, Kolon TF, Fine J. The impact of comorbidity on life-expectancy among men with localized prostate cancer. *J Urol* 1996;156(1):127-132.
- ²⁷⁷ Roach M, Marquez C, Yuo HS, Nayrayan P, Coleman L, Nseyo UO, Navvab Z, Carroll PR. Predicting the risk of lymph node involvement using the pre-treatment prostate specific antigen and Gleason score in men with clinically localised prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;28(1):33-37.

²⁷⁸ Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC, Epstein JI, Pearson JD. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin tables) for the new millenium. *Urology* 2001;58(6):843-848.

²⁷⁹ D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, Tomaszewski JE, Renshaw AA, Kaplan I, Beard CJ, Wein A. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998;280(11):969-974.

²⁸⁰ Hancock SL, Cox RS, Bagshaw MA. Prostate specific antigen after radiotherapy for prostate cancer: a reevaluation of long-term biochemical control and the kinetics of recurrence in patients treated at Stanford University. *J Urol* 1995;154(4):1412-1417.

²⁸¹ Kavadi VS, Zagars GK, Pollack A. Serum prostate specific antigen after radiation therapy for clinically localised prostate cancer: Prognostic implications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30(2):279-287.

²⁸² D'Amico AV, Schultz D, Loffredo M, Dugal R, Hurwitz M, Kaplan I, Beard CJ, Renshaw AA, Kantoff PW. Biochemical outcome following external beam radiation therapy with or without androgen supression for men with clinically localized prostate cancer. *JAMA* 2000;284(10):1280-1283.

²⁸³ Lee WR, Hanlon AL, Hanks GE. Prostate specific antigen nadir following external beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer: The relationship between nadir level and disease-free survival. *J Urol* 1996;56(2 Pt 1):450-453.

²⁸⁴ Zelefsky MJ, Leibel SA, Wallner KE, Whitmore WF, Fuks Z. Significance of normal serum prostate-specific antigen in the follow-up period after definitive radiation therapy for prostatic cancer. *J Clin Oncol* 1995;13(2):459-463.

-
- ²⁸⁵ Kattan MW, Zelefsky MJ, Kupelian PA, Scardino PT, Fuks Z, Leibel SA. Pretreatment nomogram for predicting outcome of three-dimensional conformal radiotherapy in prostate cancer. *J Clin Oncol* 2000;18(19):3352-3359.
- ²⁸⁶ Laverdière J, Gomez JL, Cusana L, Suburu ER, Diamond P, Lemay M, Candas B, Fortina A, Labrie F. Beneficial effect of combination hormonal therapy administered prior and following external beam radiation therapy in localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37(2):247-252.
- ²⁸⁷ Pilepich MV, Winter K, John MJ, Mesic JB, Sause W, Rubin P, Lawton C, Machtay M, Grignon D. Phase III Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trial 86-10 of androgen deprivation adjuvant to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50(5):1423-1252.
- ²⁸⁸ Hanks GE, Lu J, Machtay M, Venkatesan V, Pinover W, Byhardt, Rosenthal SA. RTOG Protocol 92-02: A phase III Trial of the use of long term Androgen suppression Following Neoadjuvant Hormonal Cyto reduction and Radiotherapy for Locally Advanced Carcinoma of the Prostate. Proc of Am Soc Ther Rad Oncol (ASTRO), Boston, MA, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:112 (abs 4).
- ²⁸⁹ Bolla M, Collette L, Blank L, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, Bernier J, Kuten A, Stenberg C, Mattelaer J, López-Torrecilla J, Pfeffer JR, Lino Cutajar C, Zurlo A, Pierart M: Long term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet* 2002;360(9327):103-108.
- ²⁹⁰ Shipley WU, Lu JD, Pilepich MV, Heydon K, Roach III M, Wolkov HB, Sause WT, Rubin P, Lawton CA, Machtay M. Effect of a short course of neoadjuvant hormonal therapy on the response to subsequent androgen suppression in prostate cancer patients with relapse after radiotherapy: a secondary analysis of the randomised protocol RTOG 86-10. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54(5):1302-1310.

-
- ²⁹¹ Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ. User's guide to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. B. What were the results and will they help me in caring for my patients? Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 1994;291(1):59-63.
- ²⁹² Welch HG, Albertsen PC, Nease RF, Bubolz TA, Wasson JH. Estimating treatment benefits for the elderly: The effect of competing risks. *Ann Intern Med* 1996;124(6):577-584.
- ²⁹³ Johansson JE, Holmberg L, Johansson S, Bergstrom R, Adami HO. Fifteen-year survival in prostate cancer. A prospective, population based-study in Sweden. *JAMA* 1997;277(6):467-471.
- ²⁹⁴ Holmberg L, Bill-Alexon A, Helgesen F, Salo JO, Folmerz P, Haggman M, Andersson SO, Spangberg A, Busch C, Nordling S, Palmgren J, Adami H-O, Johansson J-E, Norlen J. A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. *N Eng J Med* 2002;347(11):781-789.
- ²⁹⁵ Aus G, Hugosson J, Norlen L. Long-term survival and mortality in prostate cancer treated with non curative intent. *J Urol* 1995;154(2 Pt 1):460-465.
- ²⁹⁶ Thompson IM, Middleton RG, Optenberg SA, Austenfeld MS, Smalley SR, Cooner WH, Correa RJ jr, Oesterling JE, Resnick MI, Wasson JH, Roehborn CG. Have complications rates decreased after treatment for localized prostate cancer? *J Urol* 1999;162(1):107-112.
- ²⁹⁷ Skwarchuk MW, Jackson A, Zelefsky MJ, Venkatraman ES, Cowen DM, Levegrün S, Burman CM, Fucks Z, Leibel SA, Ling CC. Late rectal toxicity after conformal radiotherapy of prostate cancer (I): multivariate analysis and dose-response. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47(1):103-113.

²⁹⁸ Jereczek-Fossa B, Jassem J, Nowak R, Badzio A. Late complications after postoperative radiotherapy in endometrial cancer: analysis of 317 consecutive cases with application of linear quadratic model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41(2):329-338.

²⁹⁹ Greskovich FJ, Zagars KZ, Sherman NE, Johnson DE. Complications following external beam radiation therapy for prostate cancer: an analysis of patients treated with and without staging pelvic lymphadenectomy. *J Urol* 1991;146(3):789-802.

³⁰⁰ Dearnaley D, Khoo V, Norman A, Meyer L, Nahum A, Tait D, Yarnold J, Horwich A. Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomised trial. *Lancet* 1999;353(9149):267-272.

³⁰¹ Storey MR, Pollack A, Zagars G, Smith L, Antolak J, Rosen I. Complications from radiotherapy dose escalation in prostate cancer: preliminary results of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48(3):635-642.

³⁰² Perez CA, Michalski JM, Purdy JA, Wasserman TH, Williams K, Lockett MA. Three-dimensional conformal therapy or standard irradiation in localized carcinoma of prostate: preliminary results of a non-randomized comparison. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47(3):629-637.

³⁰³ Soffen EM, Hanks GE, Hunt MA, Epstein BE. Conformal static field radiation therapy treatment of early prostate cancer versus no-conformal techniques: A reduction in acute morbidity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;24(3):485-488.

³⁰⁴ Lawton CA, Won M, Pilepich MV, Asbell SO, Shipley WU, Hanks GE, Cox JD, Perez CA, Sausse WT, Doggett SR. Long-term treatment sequelae following external beam irradiation for adenocarcinoma of prostate: analysis of RTOG studies 7506 and 7706. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21(4):935-939.

-
- ³⁰⁵ Bentzen SM, Vaeth M, Pedersen DE, Overgard J. Why actuarial estimates should be used in reporting late normal-tissue effects of cancer treatment...Now! *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32(5):1231-1234.
- ³⁰⁶ Caplan RJ, Pajak TF, Cox JD. In response to Bentzen et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32(5):1547.
- ³⁰⁷ Caplan RJ, Pajak TF, Cox JD. Analysis of the probability and risk of cause-specific failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;29(5):1183-1186.
- ³⁰⁸ Pedersen D, Bentzen SM, Overgaard J. Reporting radiotherapeutic complications in patients with uterine cervical cancer. The importance of latency and classification system. *Radiother Oncol* 1993;28(2):134-141.
- ³⁰⁹ Pepe MS, Mori M. Kaplan-Meier, marginal or conditional probability curves in summarizing competing risk failure time data? *Stat Med* 1993;12(8): 737-751.
- ³¹⁰ Eifel PJ, Levenback C, Wharton JT, Oswald MJ. Time course and incidence of late complications in patients treated with radiation therapy for FIGO Stage IB carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32(5):1289-1300.
- ³¹¹ Vicini FA, Kestin LL, Martinez A. The importance of adequate follow-up in defining treatment success after external beam irradiation for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45(3):553-561.
- ³¹² Sanchiz F, Milla A, Artola N, Julia JC, Moya LM, Pedro A, Vila A. Prevention of radioinduced cystitis by orgotein: a randomized study. *Anticancer Res* 1996;16(4A):2025-2028.
- ³¹³ Kanai AJ, Zeidel ML, Lavelle JP, Greenberger JS, Birder LA, de Groat WC, Apodaca GL, Meyers SA, Ramage R, Epperly MW. Manganese superoxide dismutase

gene therapy protects against irradiation-induced cystitis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002; 283(6):1304-1312.

³¹⁴ Bevers RFM, Bakker DJ, Kurth KH. Hyperbaric oxygen treatment for haemorrhagic cystitis. *Lancet* 1995;346(8978):803-805.

³¹⁵ Woo TCS, Joseph D, Ozer H. Hyperbaric oxygen treatment for radiation proctitis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38(3):619-622.

³¹⁶ Fuks Z, Horwich A. Clinical and technical aspects of conformal therapy. *Radiother Oncol* 1993; 29(2): 219-220.

³¹⁷ Niemierko A, Goitein M. Modeling of normal tissue response to radiation: the critical volume model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;25(1):135-45.

³¹⁸ Brundage M, Lukka H, Crook J, Warde P, Bauman G, Catton C, Markman BR, Charette M. The use of conformal radiotherapy and the selection of radiation dose in T1 or T2 low or intermediate risk prostate cancer-a systematic review. *Radiother Oncol* 2002;64(3):239-250.

³¹⁹ Padula GDA, Zelefsky MJ, Venkatraman ES, Fuks Z, Lee HJ, Natale L, Leibel S. Normalization of serum testosterone levels in patients treated with neoadjuvant hormonal therapy and three dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52(2):439-443.

³²⁰ Incrocci L, Slob AK, Levendag PC. Sexual (dys)function after radiotherapy for prostate cancer: a review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52(3):681-693.

³²¹ Zelefsky MJ, Eid JF. Elucidating the etiology of erectile dysfunction after definitive therapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40(1):129-133.

³²² Thellenberg C, Malmer B, Tavelin B, Grönberg H. Second primary cancers in men with prostate cancer: an increased risk of male breast cancer. *J Urol* 2003;169(4):1345-1348.

³²³ Movsas B, Hanlon AL, Pinover W, Hanks GE. Is there an increased risk of second primaries following prostate irradiation? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41(2):251-255.

³²⁴ Neugut AI, Ashan H, Robinson E, Ennis RD. Bladder carcinoma and other second malignancies after radiotherapy for prostate carcinoma. *Cancer* 1997;79(8):1600-1604.

³²⁵ Gershkevitsh E, Rosenberg I, Dearnaley D, Trott K-R. Bone marrow doses and leukaemia risk in radiotherapy of prostate cancer. *Radiother Oncol* 1999;53(3):189-197.

³²⁶ Johnstone PA, Powell CR, Riffenburgh R, Rohde DC, Kane CJ. Second Primary malignancies in T1-3 No prostate cancer patients treated with radiation therapy with 10-year follow-up. *J Urol* 1998;159(3):946-949.

³²⁷ Mark RJ, Poen J, Tran LM, Fu YS, Selch MT, Parker RG. Postirradiation sarcomas: a single institution study and review of the literature. *Cancer* 1994;73(10):2653-2662.

³²⁸ McKenzie M, MacLennan I, Kostashuk E, Brainbridge T. Postirradiation sarcoma after external beam radiation therapy for localized adenocarcinoma of the prostate: report of three cases. *Urology* 1999;53(6):1228.

³²⁹ Trotti A, Chin LJ. Adverse effects: a Pandora's box for oncology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54(3), 642-646.

³³⁰ Trotti A. Toxicity in head and neck cancer: A review of trends and issues. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47(1):1-12.